

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

419

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS
(Mention Médecine)

PAR

Pinchos SZERESZEWSKI

Né le 8 Juin 1914, à Pinsk (Pologne)

Étude
sur le rôle de l'hérédité
dans le Cancer humain

Président : M. LEROUX, Professeur

IMPRIMERIE D'ARCUEIL

12, Rue de la Vallée - ARCUEIL (Seine)

1938

ERRATA

A la page 42, 3^e ligne, au lieu de : l'estomas
de nature inconnue, *lire* : maladie de l'esto-
mac de nature inconnue,...

A la page 63, 17^e ligne, au lieu de un taux
de calcium, *lire* : un taux élevé de calcium...

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Pinchos SZERESZEWSKI

Né le 8 Juin 1914, à Pinsk (Pologne)

Étude
sur le rôle de l'hérédité
dans le Cancer humain

Président : M. LEROUX, Professeur

IMPRIMERIE D'ARCUEIL
12, Rue de la Vallée - ARCUEIL (Seine)

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	LAUBRY.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

MELINE Pathologie chirurgicale.
 ARIETY Pathologie médicale.
 ENARD (Henri) Pathologie médicale.
 ERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 OULIN Pathologie médicale.
 ULLIARD Histologie.
 ATHALA Pathologie médicale.
 HEVALLIER .. Pathologie médicale.
 OSTE Pathologie médicale.
 OGNON Physique.
 EY Crologie.
 UNCK Pathologie chirurgicale.
 ALLIARD Parasitologie.
 ASTINEL Bactériologie.
 E GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 E GENNES ... Pathologie médicale.
 AYET Physiologie.
 ROUD Histologie.
 AGUENAU ... Pathologie médicale.
 ALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 AZARD Pharmacologie.
 UGUENIN Anatomie pathologique.
 ANNON Hygiène.
 ABBE (Henri) . Chimie biologique.
 ACOMME Obstétrique.
 ANTUEJOUL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY ... Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI . Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON .. Hydrologie.

II. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GLAVE Pathologie chirurgicale.
 SQUET Pharmacologie.
 AILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ..	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL-			
LERY - RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL ...	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie Clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

*En témoignage de ma tendre
affection.*

A MON PERE

*Avec ma profonde reconnais-
sance pour tout ce que je lui dois.*

A MES FRERES

A MA FAMILLE

A MON MAÎTRE M. LE RECTEUR G. ROUSSY
Président du Conseil de l'Université de Paris
Doyen Honoraire et Professeur Honoraire
de la Faculté de Médecine de Paris
Directeur de l'Institut du Cancer
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qu'il veuille bien recevoir ici
l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'enseignement dont
il m'a fait bénéficier pendant mon
séjour à l'Institut du Cancer à
Villejuif.*

A MON MAÎTRE M. LE PROFESSEUR R. LEROUX

Professeur d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand hon-
neur de vouloir bien accepter la
présidence de cette thèse.
Hommage respectueux.*

A MON MAÎTRE M. LE DOCTEUR RENÉ HUGUENIN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Institut du Cancer

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse et guidé de ses conseils. Qu'il
reçoive ici l'expression de ma pro-
fonde gratitude pour l'accueil si
bienveillant qu'il a bien voulu me
réserver à l'Institut du Cancer.
En témoignage de ma respec-
tueuse reconnaissance pour son
précieux enseignement.*

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS
A MES AMIS ET CAMARADES D'ETUDES

A M^{lle} INA GRUNWALD
Etudiante en médecine

*Dont l'amitié me fut le meilleur
réconfort.*

AVANT-PROPOS

Le problème de l'hérédité semble avoir été abandonné des médecins depuis une cinquantaine d'années. Sous l'influence des doctrines pastoriennes, l'étiologie microbienne des maladies est venue au premier plan des préoccupations. Lorsqu'on s'est occupé d'hérédité, on envisageait surtout la transmission héréditaire des maladies infectieuses. Actuellement encore, lorsqu'on parle d'hérédité à un médecin, il pense immédiatement à la transmission de la syphilis ou de la tuberculose des parents aux descendants.

Mais dans la transmission de la syphilis, par exemple, il ne s'agit pas d'hérédité vraie; hérédo-syphilis signifie seulement l'accompagnement microbien de la mère à l'enfant. Il ne s'agit pas d'autre chose que d'une infection transplacentaire. Les microbes n'entrent pas dans le patrimoine héréditaire, ils ne le modifient pas.

Les travaux de Mendel nous ont élucidé le problème de l'hérédité et en ont déterminé même le mécanisme.

L'application des acquisitions concernant l'hérédité mendélienne à la pathologie est encore tout à fait à ses débuts. Nous verrons quelles grandes difficultés elle rencontre au cours de ce travail.

En envisageant le rôle du facteur héréditaire dans le cancer, ces difficultés concernant la génétique se doublent encore de celles qui découlent de l'ignorance dans laquelle nous nous trouvons quant à la nature exacte des tumeurs malignes.

Cependant, le problème de l'hérédité cancéreuse doit faire partie de la croisade entreprise pour chercher le moyen de délivrer l'humanité d'une tare angoissante.

Innombrables sont les travaux sur le cancer publiés par une armée de biologistes et de médecins, dans le monde entier, et le flot de ces publications grossit chaque jour. Des éléments d'étude incomparables ont été ainsi réunis surtout depuis une quinzaine d'années, sans que l'accord ait pu se faire dans le corps médical sur la contagion et l'hérédité de cette maladie, ainsi que sur les causes susceptibles de l'engendrer.

Ce qui est particulièrement troublant, c'est que non seulement le remède spécifique de l'affection n'a pas été découvert, mais encore que les directives pour en poursuivre l'étude nous font maintenant défaut, toutes les voies dans lesquelles les investigations paraissaient pouvoir être entreprises ayant jusqu'ici abouti à des impasses. Il est incontestable que d'importants perfectionnements ont été apportés aux techniques chirurgicales et aux méthodes de traitement par les agents physiques (R. X., radium). Mais cette thérapeutique, très souvent efficace quand le cancer est encore localisé, devient illusoire dans les cas où il se généralise.

Etant donné l'absence d'une thérapeutique spécifique, il y aurait un intérêt primordial à savoir s'il existe des facteurs prédisposant au cancer; la connaissance de ces facteurs permettrait, peut-être, de les éviter, c'est-à-dire d'établir une prophylaxie efficace de l'affection. Or, la connaissance de ces causes prédisposantes est encore très controversée.

C'est l'une d'elles, le rôle de l'hérédité, que nous nous proposons d'examiner.

CHAPITRE PREMIER

DOCTRINES DE L'HEREDITE

« L'hérédité, telle que la concevaient jadis les naturalistes et les philosophes, était une sorte de puissance mystérieuse, aveugle et fantasque, distribuant sans aucune loi les ressemblances et les dissemblances » (Guyenot). Cette force interne, indépendante de l'organisme bien que le guidant, représentait avant tout un facteur de transmission en même temps que de variation.

Au siècle dernier, deux auteurs, l'un vers 1850, Lucas, et l'autre en 1857, Morel, avaient ainsi envisagé une double hérédité : une hérédité de similitude et une hérédité de métamorphose. L'hérédité avec transformation était considérée comme la plus fréquente.

En 1859, Darwin écrit que les lois qui régissent l'hérédité sont pour la plupart inconnues et parle de « merveilleux ». Cette propriété mystérieuse est surtout en jeu quand on veut rendre compte de l'apparence des produits de deuxième génération. C'est alors qu'intervient « le retour au type », autrement dit « l'atavisme ».

Dans son ouvrage sur l'hybridité animale (1858-1860), Broca apporte alors un élément de scepticisme, se demandant si ce retour correspond à la réalité, alors que des expériences intéressantes de Flourens sur des croisements animaux à la même

époque fournissaient des faits intéressants mais sans explication.

Weismann, dans un système célèbre, expose le premier une interprétation en établissant l'hypothèse d'un plasma germinatif représenté par les glandes sexuelles qui passerait directement et sans modification d'un individu à ses descendants immédiats et médiats, et qui à chaque génération produirait un second plasma : le plasma somatique strictement individuel et essentiellement périssable (Rabaud).

Il faut arriver aux notions établies par Naudin et Mendel, pour obtenir des précisions sur la transmission héréditaire. Les travaux de Naudin à Paris (1863) et de Mendel à Brünn (1865) n'eurent aucun écho dans les milieux scientifiques de l'époque, et il faut arriver à 1900 pour voir exhumées de l'oubli les lois de l'hybridation pressenties par Naudin et formulées dans toute leur rigueur par Mendel. On appela bientôt lois de Mendel les lois de l'hybridation, et mendélisme la science des croisements.

De l'ensemble de ces recherches, trois faits saillants se détachent, qui sont la base de nos connaissances actuelles sur l'hérédité.

Lorsqu'on accouple deux individus qui diffèrent l'un de l'autre d'une manière quelconque ;

a) Les produits de première génération sont tous semblables entre eux ;

b) A partir de la deuxième génération apparaissent des formes qui rappellent de très près les formes mêmes des grands-parents. C'est bien cela que les observateurs précédents avaient plus ou moins aperçu. Mais ne l'ayant pas compris, ils admettaient une extrême variabilité ou concevaient, sous le nom de « retour au type », un processus vague. Une statistique bien conduite a permis à Mendel de voir que cette prétendue variabilité ou ce prétendu « retour au

type » se produisent avec une remarquable régularité et se ramènent à deux formes ou trois : ce sont celles des grands-parents, isolées sur des individus distincts ou coexistant sur le même individu ;

c) En outre, Mendel voit que le nombre d'individus appartenant à une forme n'est pas quelconque ; l'une et l'autre apparaissent dans des proportions définies.

Uniformité des produits de première génération ; disjonction (ou ségrégation) des produits de la seconde ; leurs proportions définies, tels sont les trois faits essentiels.

Analysons-les de plus près.

Nous prendrons comme exemple, illustrant ces faits, le cas du croisement entre deux sexes ne différant que par une particularité apparente (par un caractère), notamment celui du croisement entre une souris grise et une souris blanche. Les hybrides obtenus, constituant la première génération filiale (F_1), sont tous colorés en gris comme l'un des parents. On dit alors que le caractère gris, seul représenté, est dominant ; l'autre caractère, non apparent chez l'hybride, est dit latent ou récessif. Croisons maintenant, entre eux, les hybrides de première génération. La deuxième génération (F_2) montre une disjonction des types parentaux. Si elle est constituée par un nombre suffisant d'individus, une centaine par exemple, on constate qu'elle est formée d'un quart d'individus blancs et de trois quarts d'individus gris. L'étude de la troisième génération (F_3) va nous montrer qu'il existe, parmi les gris F_2 , deux catégories d'individus.

Si, d'abord, on croise entre elles les souris blanches, réapparues à la deuxième génération, on constate qu'elles donnent exclusivement naissance à des individus à pelage blanc, et cela aussi loin que l'on pousse l'étude des générations ultérieures.

Parmi les souris grises, on constate que $1/3$ d'entre elles, soit $1/4$ de la population totale de la deuxième génération, ont fait aussi retour à la race grise pure. Croisées entre elles, elles ne donnent que des individus gris indéfiniment.

Les deux autres tiers des souris grises F_2 , représentant la moitié de la population de la deuxième génération, lorsqu'elles sont croisées entre elles, se redissocient, à la troisième génération, en $1/4$ de souris blanches et $3/4$ de souris grises, dont $1/4$ de souris grises pures et $1/2$ de souris hybrides, comme leurs parents F_1 , et présentant comme eux le même phénomène de disjonction.

Si nous prenons, comme progéniteurs, les gris F_2 , de constitution hybride, ils se redissocieront de la même manière à la quatrième génération. Ce phénomène de disjonction des hybrides continue indéfiniment.

Mais dès maintenant nous insistons sur le fait que les lois de Mendel ne sont exactes que sur une descendance nombreuse. Si, par exemple, une souris F_1 a huit descendants en une portée, ces huit individus peuvent être tous gris purs, ou tous blancs purs, ou tous hybrides, ou présenter un mélange, en proportions quelconques, des deux ou des trois catégories. La loi des proportions numériques mendéliennes ne peut s'observer que sur de grands nombres de descendants. (Nous verrons l'importance de cette remarque dans l'étude de l'hérédité du cancer). En continuant les croisements, si on accouple une souris grise impure (hétérozygote) avec une blanche pure (homozygote), on obtient 50 % de blanches pures et 50 % de grises impures. C'est ce qu'en langage génétique, on dénomme le « rétro-croisement », c'est-à-dire le croisement entre hybride et récessif qui donne $1/2$ récessifs et $1/2$ d'hybrides. De même, le croisement d'un dominant gris et d'un hybride gris donne $1/2$ dominant gris et $1/2$ hybride gris.

Un certain nombre d'organismes, plantes ou animaux, se comportent comme la souris : dominance de l'une des formes à la première génération, ségrégation à la deuxième, sans aucun intermédiaire relativement à un caractère déterminé. On dit que ces organismes suivent le Mode Pisum.

Si fréquent soit-il, toutefois, le Mode Pisum n'est pas un mode général. D'autres organismes se comportent d'une manière plus ou moins différente. Si l'on féconde, par exemple, une variété de maïs à grains bleus par une variété à grains jaunes, on obtient un maïs à grains violets. Les hybrides F_1 sont donc bien encore tous semblables entre eux, mais ils ne se confondent plus, morphologiquement, avec l'un ou l'autre de leurs parents : ils ont un aspect intermédiaire. Semés, les grains violets F_1 fournissent des pieds à grains bleus, des pieds à grains violets et des pieds à grains jaunes : 1 : 2 : 1. L'aspect intermédiaire ne persiste donc pas ; il caractérise, extérieurement, les seuls hybrides et permet de les distinguer à coup sûr des dominants et des récessifs. Ces hybrides se disjoignent régulièrement dès la deuxième génération (Rabaud).

Un assez grand nombre d'organismes se comportent comme le maïs (*Zea Mais*) ; on dit qu'ils suivent le Mode Zea. Dans la série animale, par exemple, le croisement de poules noires et de poules blanches donne la poule andalouse, hybride instable d'aspect bleu.

Souvent encore, les produits de première génération diffèrent les uns des autres et constituent par leur ensemble une série continue allant, par transitions ménagées, de l'aspect de l'un des parents à celui de l'autre. C'est le Mode en Série continue que Naudin a décrit sous le nom d'hérédité disjointe. Naudin fécondait *datura laevis*, dont les fruits sont lisses, par *datura stramonium*, dont les fruits sont épineux. La première génération d'hybrides comprend une série d'individus dissemblables formant intermédiaires entre

les fruits lisses et les fruits épineux; quelques-uns ont des épines sensiblement plus courtes que celles du *datūra stramonium*, d'autres ont des plages lisses entremêlées de plages épineuses. Les plages lisses et épineuses occupent des surfaces d'étendue variable suivant les individus; sur certains fruits, l'une des valves est entièrement lisse et l'autre entièrement épineuse. On connaît des cas analogues chez les animaux. Le croisement de volailles à crête simple avec des volailles à crête en pois donne des individus dont les uns portent une crête simple, les autres une crête en pois, et le plus grand nombre des crêtes de formes intermédiaires à tous les degrés. De même, en accouplant des souris grises et des souris noires, on obtient parfois des portées renfermant des souriceaux de toutes nuances en allant du gris au noir (Rabaud).

Pour terminer, nous tenons à rappeler la notion, établie par Cuenot, de l'existence d'un facteur léthal. L'origine de sa découverte était une expérience qui ne réussissait pas : l'obtention d'une race pure de souris jaunes. On s'est aperçu que la fécondité des jaunes entre elles est inférieure à celle des jaunes croisées avec les autres. On compte 4,7 de souriceaux chez les jaunes, contre 5,5 chez les autres. On a pensé alors que la descendance était inférieure en nombre parce qu'il en mourait quelques-unes dans l'œuf. De fait, la démonstration directe de cette assertion a pu être faite : lorsqu'une femelle jaune est fécondée par un mâle jaune, on trouve dans l'utérus de la femelle des embryons dégénérés. Ce facteur léthal empêche donc une génération de se produire.

Il a été mis en évidence aussi la fréquence d'un facteur semi-léthal expliquant la mortalité excessive ou la mortalité précoce dans certains cas.

Tels sont les points de départ d'ordre général qu'il nous semblait falloir considérer dès l'abord, avant de discuter de l'influence de l'hérédité chez l'homme.

CHAPITRE II

L'HERÉDITE MENDELIENTE CHEZ L'HOMME

Les lois de l'hérédité mendélienne sont d'une application si absolue dans l'ensemble des êtres vivants, que l'on ne saurait conserver des doutes sur leur valeur dans le cas de l'espèce humaine. Un très grand nombre de faits montrent qu'il y a, chez l'homme, des caractères normaux ou pathologiques qui sont transmis suivant les lois de l'hérédité alternative.

Mais il importe de faire remarquer que jamais une observation faite chez l'homme ne pourra présenter les mêmes garanties rigoureuses qu'une expérience de génétique. On n'aurait jamais pu faire découler les lois de Mendel d'une étude portant sur un matériel humain. On raisonne ici par analogie, et c'est parce qu'on les voit vérifiées ailleurs constamment qu'on arrive à identifier les faits qui en sont la traduction plus ou moins apparente.

Il faut bien se rendre compte que les méthodes d'investigation sont immédiatement modifiées dès que l'on s'attaque au problème de l'hérédité chez l'homme. La rigueur de ces lois n'a pu être constatée que par des observations portant sur une multitude d'individus répartis en de nombreuses générations successives. Or, la Génétique est une des dernières nées parmi les sciences modernes, et ce seul fait suffit à expliquer les différences. Chez l'homme, la reproduction est lente,

on n'a pu encore suivre qu'un très petit nombre de générations, même dans les cas les plus favorables, qui sont la très grande exception. De plus, la fécondité d'un couple humain, même parmi les plus prolifiques, ne peut en rien se comparer à celle des autres animaux.

Une autre difficulté vient de ce qu'il n'y a presque aucune race humaine pure au point de vue de ces particularités (couleur de poils, couleur de l'iris, etc...), sur lesquelles porte le plus habituellement l'analyse génétique. L'immense majorité des individus sont des hétérozygotes complexes, grâce aux innombrables croisements en tous sens qui représentent leur ascendance.

D'autre part, les unions humaines étant conditionnées par d'autres considérations que celles qui intéressent les généticiens, aucune série de générations n'a la valeur d'une expérience systématique. La méthode si fructueuse des croisements entre frères et sœurs étant hors de question, seules les unions consanguines peuvent, dans quelques cas particuliers, apporter des documents précieux.

Il est cependant possible de relever un certain nombre de faits, qui sont en parfait accord avec les résultats de la génétique, sans oublier qu'en l'absence de tout contrôle expérimental les conclusions que l'on en peut tirer n'ont qu'un caractère provisoire.

Nous savons que la loi mendélienne dirige l'apparition de deux caractères héréditaires essentiels : les uns dominants, les autres récessifs. C'est ainsi qu'en prenant des exemples dans un domaine tangible, la couleur ou la forme des cheveux, la couleur de l'iris chez l'être humain, on voit se manifester tantôt le caractère dominant, tantôt le caractère récessif.

Premier exemple, en ce qui concerne la forme des cheveux : le type des cheveux crépus des nègres est nettement dominant. Dans les croisements entre nègres et blancs, les mulâtres ont tous des cheveux crépus.

Deuxième exemple : l'albinisme qui survient dans les races humaines les plus diverses, aussi bien chez les nègres que chez les blancs. L'albinisme, comme on sait, est surtout fréquent dans la race nègre où l'on trouve des individus (nés de parents noirs) qui ont la peau blanche et les yeux rouges, sans que les autres caractères de la race négritique soient modifiés. Lorsque ce caractère apparaît, il ne tarde pas à disparaître dans la descendance : il est récessif.

Les phénomènes d'hérédité de caractères pathologiques sont généralement plus nets; ce sont du moins ceux pour lesquels nous possédons le plus d'observations, en raison de leur intérêt médical.

Les caractères morbides héréditaires sont tantôt du type dominant, tantôt du type récessif.

Etudions d'abord les caractères morbides dominants :

1° Si la maladie est dominante (malade M. M.) et la santé récessive (sujet sain ss), l'union entre ce sujet malade pur à race dominante et un sujet normal ne donne que des enfants tarés.

(P) $MM \times ss = (F_1) 4 Ms$ hybrides tarés.

2° Si l'un de ces enfants (Ms) épouse un sujet sain (ss) la moitié de sa descendance sera saine, l'autre moitié sera tarée, selon la formule :

$$Ms \times ss = Ms + Ms + ss + ss.$$

(50 % de
tarés)

(50 % de
sains)

3° Deux individus tarés, impurs, produiront $3/4$ de tarés et $1/4$ de sains :

$$Ms \times Ms = MM + Ms + sM + ss.$$

4° Enfin, un mariage entre deux individus malades purs, $MM \times MM$, ne peut donner naissance qu'à des individus malades.

Il est important de remarquer que les descendants sains (ss) le sont définitivement et ne doivent conserver aucune trace de la maladie de l'un de leurs parents et de l'un de leurs grands-parents. Le facteur pathologique est, en fait, éliminé (Guyénot).

En somme, ce qui caractérise les maladies dominantes, est que les descendants sains le sont d'une façon absolue, tandis que les malades transmettent leur état pathologique à la totalité ou à une partie de leurs descendants.

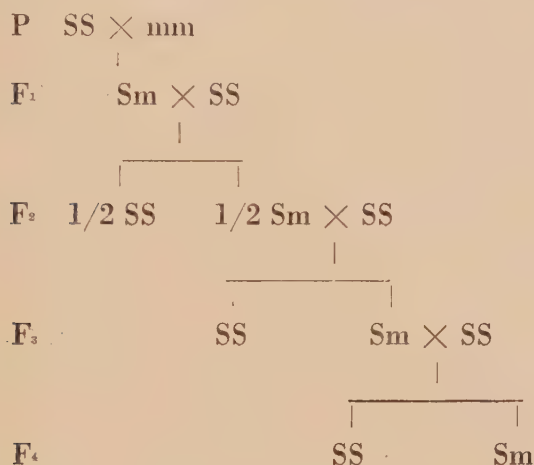
Parmi les tarés à dominance certaine, on classe les maladies suivantes : polydactylie, brachydactylie, syndactylie, exostoses ostéogéniques, fragilité héréditaire des os, cataracte héréditaire, ichtyose, chorée de Huntington, l'ictère hémolytique congénital, etc...

Dans les maladies ou malformations récessives les règles de l'hérédité sont particulièrement intéressantes, parce que le facteur de la maladie, en apparence disparue, peut être transmis pendant un nombre considérable de générations tout en restant masqué, latent.

Les règles de l'hérédité dans les affections récessives sont les suivantes. Appelons S l'état sain dominant, m l'état pathologique récessif. Les malades sont toujours homozygotes purs, mm. Les individus sains sont, soit de la formule SS, c'est-à-dire purs, soit de la formule Sm, c'est-à-dire hétérozygotes, impurs. Ces derniers individus sont particulièrement intéressants parce que, bien que sains d'apparence grâce à la dominance de S sur m, ils sont cependant porteurs du facteur pathologique. Envisageons les divers croisements possibles.

1° Si un malade mm se marie avec un individu sain SS, tous ses enfants auront la formule Sm, c'est-à-dire seront sains en apparence, phénotypiquement, mais seront, génotypiquement, porteurs du facteur m.

2° Si l'un de ces individus Sm épouse un conjoint sain SS, ses enfants seront, les uns SS, les autres Sm, mais tous d'apparence saine.



Les individus Sm, épousant des conjoints sains SS, auront encore des descendants sains, les uns génotypiquement (SS), les autres phénotypiquement (Sm). Il arrivera donc que le facteur de la maladie, en apparence disparue, pourra être transmis pendant un nombre considérable de générations tant que des conjoints étrangers à la ligne seront SS, sans que jamais la maladie soit phénotypiquement réalisée. Celle-ci peut donc rester latente, masquée pendant très longtemps. Dans quelles conditions peut-elle réapparaître?

3° La réapparition de la maladie pourra se produire dès que les deux conjoints auront tous deux la formule Sm. Dans ce cas, en effet, on obtient suivant les proportions mendéliennes habituelles :

$$Sm \times Sm = SS + 2 \, Sm + mm.$$

Ils auront donc des enfants sains purs, des enfants

sains en apparence, et un quart en moyenne de leur descendance aura la formule mm (malades).

4° Enfin, un des hybrides Sm croisé avec un malade mm donnera 50 % de tarés, sains en apparence, et 50 % de malades :

$$\text{Sm} \times \text{mm} = 2 \text{ Sm} + 2 \text{ mm.}$$

En somme, le grand danger des maladies récessives résulte donc de leur latence dans les hétérozygotes, le facteur pathologique pouvant être conservé pendant des dizaines de générations, sans que rien vienne trahir son existence dans la constitution génotypique. Souvent, elles peuvent réapparaître, alors que l'on a perdu tout souvenir des ancêtres qui ont introduit l'état pathologique dans les lignées.

En clinique on range parmi les caractères morbides récessifs, les albinos, l'alcaptonurie, la surdimutité, la luxation congénitale de la hanche, les varices, certaines formes d'épilepsie.

Pour compléter cette question, il faut ajouter que dans certains cas l'hérédité pathologique obéit au mode « sex-linked », tel qu'il se présente chez la drosophile, et entraîne des maladies bien connues : l'hémophilie, le daltonisme, l'atrophie du nerf optique, certains cas de nystagmus.

En résumé, la pathologie humaine fournit des preuves certaines de transmission mendélienne de maladies et de malformations héréditaires, soit selon le type dominant, soit selon le type récessif. Mais il faut signaler aussi la possibilité de transmission selon un type variable : ainsi la rétinite pigmentaire se transmet tantôt comme une maladie dominante, tantôt comme une maladie récessive, de même la transmission héréditaire des caractères sanguins semble se faire selon la dominance pour les groupes II et III, et selon la récessivité pour le groupe IV.

Peut-on donner le même cadre à l'hérédité cancé-

éuse, autrement dit, peut-on l'expliquer par la génétique mendélienne?

Le cancer est considéré depuis déjà longtemps comme une maladie héréditaire, et cette théorie a encore aujourd'hui de nombreux partisans.

Ceux-ci se basent, pour la soutenir, sur deux catégories d'arguments, les uns d'ordre expérimental, les autres d'ordre clinique.

Nous nous sommes proposés de passer en revue les uns et les autres et d'en tirer des conclusions concernant ce problème.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS CHEZ LES ANIMAUX

Jusqu'à la fin du XVIII^e siècle, on a considéré le cancer comme une affection propre à l'espèce humaine.

Au début du XIX^e siècle, on reconnaît l'existence du cancer chez les animaux et Dupuy, de l'Ecole d'Alfort, publie en 1817 une première étude sur les tumeurs des animaux domestiques, mais il ne semble pas avoir bien distingué les tumeurs bénignes ou malignes.

Depuis cette époque, les recherches poursuivies dans les Ecoles vétérinaires ont montré la très large diffusion du cancer dans toute la série animale et ouvert à la recherche expérimentale un champ très vaste. On a constaté la formation de cancers spontanés chez un très grand nombre d'espèces.

Tous les auteurs sont d'accord actuellement pour admettre l'identité absolue du cancer de l'homme et de celui des animaux; siège également varié, mêmes caractères anatomo-pathologiques, même pathogénie, même évolution, même généralisation.

L'étude du cancer des animaux, surtout dans les formes les plus récentes, est susceptible de fournir des données extrêmement intéressantes au point de

vue de l'hérédité des tumeurs chez l'homme. En effet, les animaux, à vie généralement plus courte que celle de l'homme, permettent d'étendre l'observation des lignées où l'on constate la réapparition des tumeurs à un nombre plus élevé de générations. Les portées sont plus nombreuses, ce qui multiplie d'autant l'intérêt. Enfin, et surtout, l'expérimentation est possible.

Parmi les nombreux travaux concernant la question de l'hérédité du cancer dans l'espèce animale, nous insisterons surtout sur ceux de Maud Slye, dont les expériences portent sur une quantité considérable d'animaux, en l'occurrence des souris. (Pendant 23 années, Maud Slye est arrivé à élever plus de 120.000 souris.)

Les résultats de ses investigations peuvent se résumer en ce que le caractère de prédisposition au cancer, qu'il s'agisse d'un cancer de la mamelle, de la peau ou du poumon, est un caractère qui obéit aux lois mendéliennes et se comporte comme un facteur récessif. Par l'épreuve de l'hybridation, Maud Slye a prouvé que la tendance « résistance au cancer » est dominante sur la tendance « susceptibilité au cancer », et que ces deux tendances suivent avec grande perfection le type mendélien. Le « cancer potentiel » peut donc être transmis héréditairement par des hybrides, restant indemnes eux-mêmes, pendant plusieurs générations; mais lorsque deux de ces hybrides sont croisés, le cancer réapparaît parmi les descendants immédiats.

D'autre part, Maud Slye observa que dans certaines lignées de souris le cancer apparaissait avec une grande fréquence, alors que chez d'autres il était pour ainsi dire inexistant.

Non seulement, dans ses expériences, le cancer survient spontanément, ou n'apparaît jamais, selon que la lignée est cancéreuse ou non cancéreuse, mais encore, les facteurs extrinsèques, comme un simple traumatisme, permettent l'éclosion, à un âge plus pré-

cocce, d'une tumeur dans la filiation cancéreuse, alors que ce traumatisme est inactif dans la filiation non cancéreuse.

Ces conclusions ont été confirmées par divers auteurs, Elsner, Bauer, Tureen, Lathrop et Léo Loeb. Ce dernier obtint des races de souris qui donnaient 90 % de cancers, tandis que dans d'autres lignées le pourcentage s'approchait de 0 % : différences qui restaient constantes pendant des générations.

L'hérédité de prédisposition représente-t-elle toujours un caractère récessif?

Les expérimentateurs ont des opinions différentes. Stark est de l'avis de Slye et la considère du type récessif. Lynch, dans son élevage, l'observe tantôt comme caractère dominant, tantôt comme caractère récessif. Pour Marsh, le caractère de dominance ou de réceptivité semble varier avec certaines familles. M^{me} Dobrowolskaïa-Zavadskaïa propose l'hypothèse que la prédisposition au cancer se transmet par hérédité comme un « caractère-unité » récessif par rapport à l'état normal qui serait dominant.

Dans ces conditions, si l'on veut conserver l'interprétation mendélienne, on pourrait comparer ces variations aux faits observés dans l'espèce humaine, où certaines tares se transmettent tantôt comme un caractère dominant, tantôt comme un caractère récessif.

Les expérimentateurs s'accordent donc à reconnaître la réceptivité ou la résistance de certaines lignées. De plus, on a constaté que certaines lignées avaient presque exclusivement des cancers du poumon ou de la mamelle ou des tumeurs du foie ou de l'ovaire. L'hérédité paraît donc présider en même temps la localisation des néoplasmes.

La concordance de recherches effectuées sur un matériel considérable est tellement flagrante qu'il ne semble guère qu'on puisse maintenant prendre en considération des travaux basés sur de petits effectifs

et qui, un moment, ont battu en brèche ces notions sur l'hérédité du cancer animal.

A côté des notions expérimentales, si grande puisse être leur valeur pour la recherche du rôle de l'hérédité dans le cancer humain, se placent de simples faits d'observation clinique. Scientifiquement, leur valeur est incontestablement moindre. Néanmoins, il est bien instructif de les comparer aux données expérimentales. (Roussy et Huguenin.)

CHAPITRE IV

DONNEES FOURNIES PAR LA CLINIQUE HUMAINE

A. — Les statistiques

Plusieurs statistiques, réunies par Wolf jusqu'à 1911 dans son œuvre (*Die Lehre von der Krebskrankheit von den ältesten Zeiten bis zu Gegenwart*), présentent des variations considérables, non seulement si on considère des localisations différentes (5 % d'antécédents cancéreux chez les sujets porteurs de cancer de la peau, contre 33,5 % chez les sujets porteurs de cancer du sein), mais aussi si on considère la même localisation d'après les différents auteurs. Par exemple : pour le cancer de l'utérus, des antécédents héréditaires intéressant le même organe ont été signalés par Schröder dans 8,2 % des cas, par Williams dans 26 %, et par Snow dans 15,7 % des cas. Pour le cancer de la peau, Paget indique 5 % d'antécédents cancéreux, et Heurtaux 10 %, etc...

Les statistiques générales de l'hérédité du cancer, dans lesquelles on ne distingue pas les formes et les localisations particulières, ont également donné des oscillations marquées. Ainsi Lebert, sur 102 cas observés, constate l'hérédité 14 fois (13,9 %), Paget signale l'hérédité dans 16 % des cas sur 160 malades,

Sibley dans 11,7 % des cas sur 305 malades, Baker dans 34 % des cas sur 322, Leichtenstein dans 17 % des cas sur 1.137 cancéreux. Gueillot réunit sur 2.130 cas, 238 fois des antécédents héréditaires, soit 14 %. Butlin a réuni des observations recueillies par des médecins de famille pouvant connaître par eux-mêmes les antécédents de leurs malades : sur 210 cas de cancer du sein, 68 malades (32 %) avaient des cancéreux dans leurs familles.

Hillier et Tritsch ont fait une étude étendue des histoires de familles de 3.000 malades cancéreux à Middlesex Hospital. Ils ont trouvé que 13,1 % des malades avaient des cancéreux dans leurs familles; d'autre part, 417 patients non cancéreux ont donné 14 % de cancéreux parmi leurs ascendants.

Une contre-épreuve également paradoxale a été obtenue par Snow : dans une enquête chez 78 personnes bien portantes, la proportion des familles avec des antécédents cancéreux s'est trouvée ici de 17-19 %, tandis que la même proportion chez les malades cancéreux n'a atteint que 15,7 %.

Gueinatz fournit des résultats semblables : sur 210 cas de cancer l'hérédité a été constatée 18 fois, soit 8,6 %, et sur 103 adultes sans tumeurs, 12 fois les parents étaient cancéreux, soit sur une proportion de 11,6 %.

Bashford analyse les 2.932 cas de malades cancéreux, d'après les documents rassemblés les années 1906-1907 par le Laboratoire de l'Imperial Cancer Research Fund. Dans tous les cas le diagnostic avait été confirmé par un examen histologique. 2.263 de ces documents n'ont porté aucune indication sur l'hérédité; 669 cas donnaient des renseignements plus ou moins étendus sur la parenté des malades. De ce nombre, 358 malades n'indiquaient aucun autre cas de cancer dans leurs familles; chez les 311 autres, le cancer a été signalé une à quatre fois dans les antécédents directs ou collatéraux. La conclusion de l'au-

teur est que le cancer est plutôt une maladie acquise, et qu'il survient chez les hommes dans une proportion de 1 : 11, et chez les femmes de 1 : 8. Little donne des chiffres suivants : 53.156 personnes, dont les parents n'ont pas été cancéreux, furent observés, et 657, soit 1,23 %, ont été trouvées cancéreuses, sur 2.063 personnes ayant des parents cancéreux 48 ou 2,3 % étaient elles-mêmes cancéreuses. Delbet, rassemblant les statistiques de Winiwarter, Oldekop, Sprengel, Fischer, Gross, Schmidt, obtient dans 15 à 16 % des cas une hérédité cancéreuse. Fabre et Fiesinger donnent le même pourcentage.

On peut y ajouter quelques statistiques plus récentes. Ainsi, W.-F. Wassink et P. Wassink ont fait des enquêtes auprès de 258 malades atteintes du cancer du sein, et soignées à l'Institut néerlandais pour l'étude du cancer. Ils en ont trouvé 76 dont les parents avaient été atteints de cancer, soit 39 %. Ce chiffre se rapproche de celui proposé par Velpeau, 33,3 %. D'après Wassink, sans préciser l'organe, l'hérédité générale atteindrait 21 % des cas.

Hartmann présente, dans son rapport sur le travail de Chaton, 79 observations des différents médecins en faveur de l'hérédité du cancer, ainsi qu'une statistique de Chaton, portant sur 75 cas qu'il a opérés et où il a relevé 23 cancers familiaux.

Niceforo a présenté, dans son rapport au Congrès International du Cancer à Londres, les résultats de deux enquêtes sur la mortalité par cancer en Italie. En ce qui concerne l'hérédité du cancer, l'auteur trouve des antécédents cancéreux chez 14 % des malades pour les hommes, et chez 13 % pour les femmes; chez ces dernières, le cancer du sein donne des antécédents cancéreux dans 17 % et le cancer de l'utérus dans 12 % des cas.

Bayer trouve le chiffre de 10 %, admis classiquement comme étant celui des cancers héréditaires, beaucoup trop bas. Pour vérifier le fait, il a entrepris une

enquête portant sur tous les cas de cancers observés, pendant une période de trois ans, dans un important centre industriel dont la population était par ailleurs grossie d'un élément rural appréciable. 48 cas de cancer ont été constatés. Chez 30 malades, une hérédité cancéreuse certaine a pu être établie, qu'il s'agisse de sujets ayant eu dans leur parenté — en remontant jusqu'à la troisième génération — un ou plusieurs cancéreux. Au total donc, l'hérédité cancéreuse a été constatée dans 62 % des cas.

Nous nous sommes bornés à mentionner seulement quelques statistiques, en nous réservant un chapitre spécial pour leur interprétation.

B. — Observations des familles à cancer

De pair avec l'établissement des statistiques sur l'hérédité du cancer, va l'étude des familles cancéreuses. La littérature cancéreuse en connaît déjà un grand nombre.

Les faits les plus éclatants sont notoires. Ainsi, le cas de la famille Napoléon Bonaparte où l'empereur est mort d'un cancer ainsi que son père, son frère Lucien, ses sœurs Pauline et Caroline. Le grand chirurgien Broca a rapporté un cas impressionnant. Voici quatre générations d'une même famille : première génération, mère morte d'un cancer du sein ; deuxième génération comprenant 4 filles, toutes mortes de cancer (2 du sein, 2 du foie) ; troisième génération comprenant 18 enfants, 10 meurent du cancer ; quatrième génération, 10 enfants dont un meurt du cancer. Broca conclut de la sorte : « Seize cas de mort par cancer dans une même famille constituent certainement une preuve suffisante de l'hérédité de cette maladie. »

Pel relate l'histoire d'une famille où la grand'mère,

la mère et la fille sont mortes de cancer du sein, et 5 enfants de cette dernière (sur 7) succombent au cancer de l'utérus.

Letulle cite l'histoire d'une famille médicale française observée pendant trois générations : mère morte de cancer utérin, 4 fils dont un meurt de cancer du testicule, 3 filles dont 2 meurent de cancer de l'ovaire et de l'anus. A la troisième génération, un des deux fils d'une des filles meurt d'un cancer à la prostate, et des enfants de la troisième fille, elle-même non cancéreuse, une des quatre filles meurt du cancer utérin. Ainsi, dans trois générations, 6 personnes succombent à un cancer développé cinq fois sur une portion de l'appareil génital et le sixième dans la région ano-vulvaire. Letulle est penché à voir dans l'observation de cette famille une « manifestation saisissante d'une hérédité cancérigène » localisée « si on peut ainsi parler, à un système organique déterminé ».

Aebly parle d'une famille où père et mère moururent de cancer de l'estomac, de même que 5 enfants sur 7. Dans une autre observation, un père et ses 6 enfants meurent de cancer de l'estomac.

La relation de la famille de Warthin est particulièrement intéressante. De 146 membres de cette famille, 28 sont morts de cancers diagnostiqués, pour la plupart, par un examen anatomo-pathologique exécuté par l'auteur lui-même. De plus, au moment de l'enquête, plusieurs membres étaient encore vivants et jeunes. Le père, à antécédents cancéreux, mourut à l'âge de 50 ans d'un cancer abdominal. La mère était issue de famille indemne de cancer :

Première génération : 10 enfants, 5 garçons et 5 filles dont 2 jumelles. 3 hommes et une femme moururent de cancer digestif, l'autre femme mourut de cancer utérin.

Deuxième génération : de 5 autres enfants restés indemnes, 2 n'eurent pas d'enfants et les 2 autres eurent au total 4 enfants restés également indemnes.

Parmi ces derniers, l'un eut 5 enfants dont un mourut de cancer.

Les 5 membres cancéreux de la première génération eurent une nombreuse postérité :

1° La femme morte de cancer digestif eut 9 enfants, dont 5 succombèrent au cancer.

2° Un des hommes eut 9 enfants dont 3 moururent du cancer.

De ces deux familles, les 14 membres de la troisième génération fournirent 3 cancéreux à un âge précoce : 18, 27 et 30 ans.

3° L'autre homme eut 10 enfants, dont 2 filles furent opérées à 30 et 40 ans de cancer utérin. A la troisième génération, il reste 2 garçons en vie.

4° Le troisième fils eut 6 enfants dont un mourut de cancer.

5° La deuxième fille eut 10 enfants dont 2 garçons morts à 28 et 37 ans de cancer, et 2 filles atteintes également, vers l'âge de 35 ans, de cancer utérin. Une de ces filles eut 9 enfants, dont 2 fils moururent de tumeurs malignes à 25 et 27 ans.

En ce qui concerne la localisation des tumeurs, les femmes présentaient des cancers génitaux (15 fois utérus, une fois ovaire), et les hommes des cancers gastro-intestinaux (3 fois l'estomac et 9 fois l'intestin).

Auvray a communiqué à l'Académie de Médecine les observations suivantes : dans une famille, la mère présente un cancer du gros intestin, son fils un cancer du rectum, et le fils de ce dernier également un cancer du rectum. Les trois malades ont été suivis de près, la première par le père de l'auteur et les deux derniers par l'auteur lui-même. Il n'y avait pas de cohabitation et les moments de leurs morts étaient séparés par des

périodes de 25 à 28 ans; donc pas de possibilité de contagion. Dans une autre famille, l'arrière-grand-mère présentait une tumeur de l'ovaire, sa fille était indemne, la petite-fille a été opérée pour un cancer végétant des ovaires, et l'arrière-petite-fille également opérée pour tumeur de l'ovaire. Il n'y avait pas de cohabitation. Dans une troisième famille, une femme, sa fille et la petite-fille de la première présentent un cancer du corps de l'utérus, et l'arrière-petite-fille de la première, un cancer du rectum. Pas de cohabitation.

Kaiser cite le cas d'une famille où, sur 9 membres d'une même génération, 7 étaient atteints de cancer (dont 4 diagnostiqués par des médecins). Ces 7 cancers étaient répartis comme suit : 4 cancers gastriques, un cancer laryngé, un cancer de la glande sublinguale, et un cancer de la vésicule biliaire. Dans la génération suivante il y eut également plusieurs cas de cancer, parmi lesquels se trouvait justement le client de l'auteur, atteint de cancer gastrique.

MM. Roussy et Huguenin rapportent le cas d'une famille dans laquelle tous meurent cancéreux. Les diagnostics les plus récents sont étayés sur un contrôle histologique; les plus anciens, qui ne sont pas encore tellement reculés, ont été posés par des chirurgiens dont le nom peut être considéré comme un sûr garant de l'exactitude du diagnostic. Dans les ancêtres de la jeune femme : mère morte d'un cancer de l'utérus, tante maternelle d'un cancer du sein, grand-mère maternelle d'un cancer de l'utérus, père d'un cancer de l'estomac; les ancêtres du mari sont décédés : le père et le grand-père paternel d'un cancer de l'œsophage, un oncle d'un cancer de la langue, la mère d'un cancer de l'utérus, le grand-père d'un cancer de la langue.

Duroux relate le cas d'une famille dans laquelle le père, la mère sont morts de cancer (intestin et sein), une sœur de la mère morte d'un cancer du sein. Deux filles atteintes, l'une de cancer de l'estomac, la seconde de cancer du sein. Dans une autre famille, la mère est

morte d'un cancer intestinal. Deux filles sont mortes d'un cancer du sein. Dans une troisième famille, la mère est morte d'un cancer utérin. Une sœur morte de cancer de l'intestin, un fils mort à 27 ans d'un cancer du gros intestin, une fille a présenté un cancer utérin.

Delbet, dans son ouvrage : « *Les cancers du sein* », rapporte une observation qu'il a pu recueillir sur deux générations. La première génération se compose de 8 personnes dont 3 sont mortes de cancers; un homme mort d'un cancer du rectum à 58 ans, une femme morte d'un cancer du sein à 39 ans, une autre également morte d'un cancer du sein à 72 ans. Cette dernière a eu 3 enfants: un fils et 2 filles. Le fils est mort à 45 ans d'un cancer du foie probablement consécutif à un cancer de l'estomac; de ses deux sœurs, l'une est morte d'un cancer du sein à 46 ans, l'autre sœur, non encore atteinte à 49 ans, vit hantée par la terreur du cancer. En présence de pareils faits, dit Delbet, « il est difficile de ne pas penser à l'hérédité ».

Guarini apporte deux observations de cancer familial :

1° Cancer de l'estomac chez deux sœurs, vieilles filles, pas d'antécédents directs ni collatéraux, et 2° épithélioma cutané du nez chez trois frères, vers l'âge de 40 ans, accompagné chez le premier par l'ulcération de la langue, et chez le second du pharynx. Pas de tumeur dans la famille, mais syphilis probable chez le père.

Quelques autres observations de cancers familiaux ont été signalés par Vigne; par exemple : 1° celle de J. Van Dam : une famille où il n'y a pas de cancéreux à la première génération, où il y en a 15 à la deuxième, 6 seulement à la troisième (plus nombreuse que la deuxième) et 0 à la quatrième;

2° Celle de Chastel communiquée à l'auteur : deux frères et une sœur atteints de cancer de la région mam-

maire, sans aucun cancer connu dans les antécédents. L'auteur apporte également un exemple (dû à Critzman) des familles (peu nombreuses d'ailleurs) dans lesquelles tous les jumeaux sont non cancéreux et tous les enfants nés de couches uniques sont cancéreux; des faits connus sur l'apparition de génération en génération de certaines tumeurs bénignes : des ecchon-dromes, des naevi pigmentaires, des angiomes, etc...; quelques observations de tumeurs bénignes familiales : celle de Lohlein, concernant trois sœurs qui avaient eu chacune un double kyste de l'ovaire; celle de Burkard, deux jumelles qui avaient eu chacune un fibrome-adénome du sein, à la même époque, sur le même côté, dans le même cadran; enfin une observation de Dimey, communiquée à l'auteur, concernant deux jumelles qu'il avait dû faire opérer le même jour pour polype bénin de l'utérus.

Dans les exemples de familles cancéreuses, citées jusqu'à présent, nous avons vu des cas où le cancer se développait, à travers les générations, tantôt sur le même organe, tantôt sur des organes différents. Nous apporterons maintenant quelques observations très particulières par le fait de la localisation identique des tumeurs.

Au niveau du sein. — Observation extraordinaire de Pomer. Cancer mammaire chez un homme de 46 ans. Il avait eu 11 enfants dont 2 morts en bas âge, les 9 autres de cancer à des âges divers : 6 filles de cancer du sein, un fils de cancer du sein droit comme le père, un autre de cancer à l'aisselle gauche.

— Cancer chez 3 sœurs contrôlé par leur frère médecin (Astlay Cooper), chez la mère et 5 filles, dans le sein gauche (Sibley).

— Chez la grand'mère, 2 filles et 2 petites-filles (Alglave).

— Chez la mère et ses 3 filles, mortes avant 30 ans,

avec des signes cliniques et une anatomie pathologique analogues (Seschefner).

— Chez 4 sœurs (3 mortes et une en voie de récidive). Pas de cohabitation (Brauer).

Au niveau des organes génitaux :

— Cancer du col chez la grand'mère, la fille, deux petites filles (Williams).

Observation de M. Huguenin : Il s'agit d'une femme (d'origine russe) qui présentait des troubles génitaux et qui est venue consulter par crainte d'être atteinte de cancer; peur justifiée par ses antécédents héréditaires. En effet, sa mère est morte d'un cancer de l'utérus, ses deux tantes d'un cancer des ovaires. Il y a dix ans, la sœur aînée de cette femme a été opérée, à Paris, d'une tumeur des ovaires, deux autres sœurs présentent actuellement des tumeurs du même siège, enfin une quatrième sœur est morte en Autriche, il y a quatre ans, d'une « tumeur abdominale ». Deux autres sœurs, ainsi que la consultante elle-même, sont jusqu'à présent, indemnes.

Au niveau de l'estomac :

— Cas de la famille Bonaparte (cité plus haut).

— Observations de Aebly (citées plus haut).

— Observations de Guénot : cancer chez deux sœurs et leurs maris. En outre, pour le premier ménage, une fille et un fils sont morts de cancer vers 45 ans. Second ménage, 4 enfants : 2 morts de cancer à 42 et 56 ans, les deux autres morts accidentellement à 30 et 35 ans.

— Observation de Wegel : cancer de l'estomac chez le père et ses 4 enfants.

— Observation de Paulsen : père, mère, 6 enfants sur 7 sont morts de cancer de l'estomac, le septième s'étant tué accidentellement à 28 ans.

— Observation de Bauer : père et mère morts d'un

cancer de l'estomac. Ils avaient 5 enfants, les 3 aînés sont morts dans un âge assez jeune, le premier de l'estomac de nature inconnue, les deux suivants d'un cancer de l'estomac (vérifié à l'autopsie). Les deux derniers souffrent d'un ulcère peptique. (Ils n'ont pas dépassé 30 ans, il faut par conséquent s'attendre à une dégénérescence maligne de ces ulcères.)

Au niveau de l'intestin :

— Carcinoïde appendiculaire opéré chez deux sœurs presque au même âge (18 et 20 ans), par Primrose.

— Observation de Auvray (citée plus haut).

Au niveau du foie :

— Cancer greffé sur cirrhose chez deux sœurs (71 et 77 ans) autopsiées par Hedinger dans la même semaine.

Au niveau des organes des sens :

Nous entrons là dans le domaine des tumeurs rares qui présentent, du point de vue de l'hérédité, un intérêt tout particulier.

Morax cite dans son livre : « *Cancer de l'appareil visuel* », les observations suivantes :

1° Celle relatée par Owen en 1905 : une femme, opérée en 1859 d'un gliome rétinien, eut un enfant porteur d'un gliome rétinien, opéré en 1898. La sœur de cet enfant, arrivée à l'âge adulte, eut à son tour deux enfants atteints de la même maladie.

2° Von Hoffmann junior vit en consultation un enfant âgé d'un an qui présentait un gliome bilatéral de la rétine. Sa mère, dans son enfance, avait subi l'énucléation de l'œil droit également pour gliome.

3° Gaspar a énucléé l'œil d'une fillette pour un gliome de la rétine. Dix-neuf ans plus tard, le même opérateur a constaté un gliome rétinien chez son enfant, âgé de quinze mois.

4° La famille, décrite par Purtscher, comprend 11 enfants, sur lesquels deux garçons et une fille ont été atteints de gliome bilatéral. L'une des filles, indemne, eut trois enfants dont deux furent atteints du gliome de la rétine.

5° Dans le cas de Traquair, le père a subi, à l'âge de six mois, une énucléation de l'œil gauche pour une tumeur. Ses deux enfants nés vivants furent atteints de gliome rétinien, garçon de gliome bilatéral, et fillette de gliome de l'œil gauche.

Au niveau de la peau :

Ruder signale l'apparition de cancer cutané chez sept garçons d'une même famille entre 7 mois et 10 ans; les parents étaient sains, mais le grand-père avait eu une lésion identique.

Heidingsfeld rapporte l'observation d'un homme de 65 ans dont les quatre enfants eurent comme lui-même une tumeur du nez. Son oncle et sa tante eurent une tumeur analogue.

Brooke a publié un cas de variété d'ulcus rodens survenant chez le grand-père, le père, deux fils et deux filles.

L'observation de Waren où il existe un cancer du pénis chez le grand-père, le père, le fils et le petit-fils.

Enfin, il nous paraît intéressant de citer, en faveur de la localisation identique des tumeurs dans certaines familles cancéreuses, les recherches effectuées par Waaler en Norvège. Un grand matériel statistique, réuni et étudié avec un soin extraordinaire, permit les constatations suivantes : parmi les malades atteintes d'un cancer du sein, 44,7 % avaient la même maladie

dans leurs familles, tandis que parmi les malades atteintes de cancer d'une localisation autre, 16,5 % seulement avaient des parents souffrant d'un cancer du sein. Le cancer de l'utérus se trouva dans les familles des malades, atteintes elles-mêmes d'un cancer de l'utérus, dans 34,5 % des cas; il ne se trouva que dans 8 % des cas chez les parents des malades atteintes de cancer d'une autre localisation.

Pour terminer, nous rapporterons une observation relatée par MM. Roussy et Huguenin dans leur travail sur le rôle de l'hérédité dans le cancer humain.

« ...Nous vîmes tout récemment venir une femme d'une trentaine d'années, effrayée parce qu'elle avait découvert dans une glande mammaire un petit nodule. Celui-ci, à l'examen clinique, était fort bien limité et présentait plutôt les caractères d'une lésion non cancéreuse. Sur cette impression première, nous nous efforcions déjà de calmer les appréhensions angoissées de notre malade. Elle nous rétorqua que nous nous trompions certainement, qu'elle était assurée que ce nodule, si limité soit-il, était un cancer, « parce que sa grand'mère, sa mère, une tante étaient mortes d'un cancer du sein, et que sa sœur venait d'être opérée le mois d'avant pour une même tumeur ». La croyance subconsciente que nous invoquions au début de cet exposé nous poussait à mettre en doute la valeur des signes cliniques, d'autant que nous connaissons bien maintenant leur carence dans les petits cancers. Déjà la transillumination de la glande nous révéla une opacité inaccoutumée. L'intervention fut décidée avec contrôle histologique préopératoire : il s'agissait bien d'un cancer. La thèse de l'hérédité avait raison, contre l'impression clinique première. »

Il est un autre groupe de cancers qui, d'après de nombreux auteurs, plaide en faveur de l'hérédité cancéreuse : ce sont les tumeurs survenant chez les jumeaux.

Les tumeurs malignes, développées chez les jumeaux,

sont relativement rares. En 1932, Mac Farland et Meade en ont relevé dans la littérature une série de 40 cas apparus simultanément et symétriquement chez 20 paires de jumeaux monozygotes. Pour ces auteurs, la simultanéité et la symétrie des tumeurs, se développant chez les jumeaux, sont une preuve de l'hérédité de ceux-ci. Militzer rapporte l'observation de deux malades, âgés de 70 ans, et atteints de cancer à l'estomac. Dans les deux cas il s'agissait d'un adénocarcinome, avec, chez le premier de ces jumeaux, extension au pancréas, et métastases dans les ganglions lymphatiques, le foie et le rein droit; avec, chez le second, extension au pancréas, au mésocolon, au colon, et métastases aux ganglions lymphatiques et au péritoine. Pour l'auteur, l'apparition simultanée, la localisation identique et la similitude des caractères histologiques des tumeurs observées sont une confirmation de l'origine génétique de ces tumeurs.

Tels sont les faits positifs.

En face d'eux se dressent les faits négatifs, « dont on ne tient pas assez compte », aime à répéter M. Roussy. Parmi ces faits négatifs, il en est d'ailleurs de deux ordres : les uns sont dépourvus de toute valeur scientifique (nous en parlerons dans le chapitre suivant), les autres semblent avoir un intérêt indéniable (MM. Roussy et Huguenin).

Ainsi, dans un hospice de vieillards, voisin de l'Institut du Cancer, à Villejuif, MM. Roussy et Huguenin ont pu retrouver des familles de vieillards encore vivants et exempts de tout néoplasme, dont les ancêtres étaient également morts très âgés, et qui avaient pourtant dans leur descendance des morts jeunes pour cancer. D'autre part, on rencontre souvent des vieillards atteints de cancer, sans qu'on trouve cette maladie dans leur ascendance ou descendance.

A l'inverse, MM. Roussy et Huguenin ont étudié la généalogie des cas de cancer chez les enfants. Il est facile, chez ces tout-petits, de réunir parents, oncles,

tantes, grands-parents et leurs collatéraux, et même de connaître, avec assez de certitude, les causes de morts de la troisième génération antérieure. On pourrait s'attendre à trouver un lourd passé de néoplasies lorsque le cancer débute à un très jeune âge. Or, dans tous les cas observés, on ne retrouvait rien ou peu de ces tumeurs dans les antécédents héréditaires.

CHAPITRE V

INTERPRETATION GENETIQUE

Nous avons cherché jusqu'ici surtout à réunir dans notre courte revue des faits observés par les différents auteurs. Quant à leurs opinions et leurs conclusions, elles n'apportent pas souvent beaucoup de convictions et sont très divisées. Les uns adoptent l'hérédité du cancer au moins sous forme de l'aptitude à développer le mal, si les conditions locales de ce développement se présentent; les autres nient toute hérédité possible; enfin, les troisièmes hésitent à se prononcer d'une façon quelque peu précise, vu l'insuffisance et l'incertitude des observations humaines à ce point de vue.

Que peut-on déduire, à notre avis, de l'ensemble des faits d'observation, cités dans les chapitres précédents?

On ne peut plus nier aujourd'hui que le caractère « cancer » soit transmissible par hérédité chez les animaux; on a réussi à prouver ce fait à plusieurs reprises.

On ne peut pas nier non plus qu'il existe des familles humaines atteintes d'une morbidité cancéreuse particulièrement élevée; il s'y succède de génération en génération un nombre élevé de cancéreux; successivement, les grands-parents, les parents, les enfants présentent à un degré quelconque la tare morbide.

D'autre part, les observations de tumeurs rares, accumulées d'une façon impressionnante dans certaines familles, ne nous permettent pas de songer, pour les expliquer, au seul hasard.

Enfin, les observations de cancers chez les jumeaux univitellins sont sans doute, par elles-mêmes, un argument d'extrême valeur en faveur de l'intervention du facteur hérédité : parce qu'une telle accumulation de tumeurs ne s'explique sûrement pas par une simple coïncidence due au hasard.

Etudions de plus près les résultats des investigations concernant le problème de l'hérédité cancéreuse humaine.

Ainsi, les statistiques démontrent qu'un grand nombre des malades cancéreux paraît ne pas avoir d'antécédents cancéreux. Mais ce fait ne peut pas être considéré comme une preuve de la non-hérédité du cancer. Ceci nous amène à signaler quelques erreurs dont peuvent être entachées les statistiques les mieux faites.

Il est tout d'abord difficile d'avoir des données exactes sur l'hérédité pathologique des individus examinés. Dans toutes les classes de la société indifféremment, il est rare que les malades puissent indiquer exactement les causes de la mort de leurs ascendants. Certains ne reconnaissent que le diagnostic donné à la famille, qui peut, pour de multiples raisons psychologiques, ne pas correspondre rigoureusement à la vérité. D'autres, tenant le cancer pour une des maladies estimées dommageables à la réputation de la famille, n'avoueront jamais qu'il y a eu des cancéreux dans leur ascendance. Voici donc une grave cause d'erreurs qui rend précaires les résultats de certaines enquêtes.

Il y a d'autres faits négatifs dont il faut également bien se garder de tenir compte, par exemple :

Un malade est atteint de cancer. L'interrogatoire

le plus minutieux ne révèle, parmi les antécédents, aucun cas de tumeur maligne. Mais l'on apprend que plusieurs, parmi les antécédents ou les collatéraux, sont morts fort jeunes. Il serait tout à fait erroné de classer ces cas parmi les cas dits négatifs. Il est possible que la mort ait été, chez ces ancêtres, trop précoce pour que le cancer ait pu se manifester. Cela n'empêcherait pas peut-être que le caractère héréditaire ait pu exister chez ces ascendants morts prématurément. (Roussy et Huguenin.)

Un second fait, non moins important, est représenté par le cas suivant : voici, par exemple, une jeune personne qui a peur d'être atteinte d'une tumeur maligne, sous prétexte qu'il y a eu des cas chez ses ascendants. Or, elle est indemne et on la classe, par conséquent, dans les faits négatifs; on commet ainsi une grave erreur, car rien ne prouve qu'elle ne sera pas atteinte de cancer dans quelque temps.

De plus, il y a encore quelques années, le départ entre tumeurs vraies et néoformations inflammatoires ne se faisait pas toujours exactement, d'où une cause d'erreurs supplémentaires dans l'interprétation des statistiques.

Si on ajoute aux faits signalés plus haut, de multiples erreurs de diagnostic, commises par des médecins privés des moyens d'investigation, on voit avec quelle réserve doit-on se comporter envers les statistiques.

Cependant, les statistiques présentent une certaine valeur pour l'interprétation génétique de la transmission du cancer.

Les expériences de Maud Slye sur la souris semblent démontrer que le cancer se comporte comme un caractère mendélien simple, récessif vis-à-vis de l'état normal. Ceci explique l'irrégularité apparente de la succession des cas de cancer dans une famille, le fait que le cancer peut se dissimuler pendant plusieurs générations et réapparaître brusquement dans la descen-

dance. Cela expliquerait la transmission héréditaire de la tare morbide, sans aucune manifestation de celle-ci, chaque fois quand l'un des conjoints est indemne de cette hérédité morbide. Il faudrait que deux individus hybrides se joignissent pour qu'il apparaisse dans leur descendance immédiate un enfant cancéreux contre trois non cancéreux (deux hybrides et un homozygote non cancéreux).

Les raisons du même ordre rendraient compte du fait, pourquoi, dans les enquêtes chez les personnes non atteintes de cancer, on découvre parfois des antécédents cancéreux suivant un pourcentage même plus élevé que l'on rencontre dans les antécédents des cancéreux. L'un des parents d'un tel individu non cancéreux pouvait être porteur du caractère cancer, mais l'autre complètement indemne du cancer; dans ce cas, les enfants devaient être tous hybrides, porteurs du facteur cancer sous forme latente, mais eux-mêmes non effectivement malades.

Le grand pourcentage des malades cancéreux, n'ayant pas d'antécédents, n'est pas, par conséquent, un témoignage définitif contre le rôle de l'hérédité dans le cancer. Malgré les oscillations considérables dans les statistiques — 2,5 % d'antécédents cancéreux trouvés chez les malades avec des tumeurs par Siegrist (sur 77 cas, l'hérédité est constatée deux fois seulement), et 39 % chez les malades avec un cancer du sein par Wassink — le fait que les parents de la majorité des malades cancéreux n'ont pas eu de cancer, reste constant. Ceci pourrait servir d'argument en faveur de l'idée que le cancer, s'il se transmet par l'hérédité, le fait comme un caractère mendélien, récessif vis-à-vis de l'état normal qui le domine, et donc ne peut se manifester chez les hybrides. Ainsi l'hybridisme, par rapport au cancer, serait très répandu dans l'espèce humaine.

En résumé, les statistiques nous apportent quelques données intéressantes permettant de comprendre la

possibilité d'une transmission de l'hérédité cancéreuse suivant les lois mendéliennes.

L'étude des familles à cancer, comme nous le verrons, est beaucoup plus instructive en ce qui concerne le problème de l'hérédité des tumeurs malignes.

Nous avons insisté, au début de ce chapitre, sur le fait qu'on ne peut plus nier aujourd'hui la transmission héréditaire des cancers. Admettons même un instant que l'accumulation extraordinaire des tumeurs malignes dans certaines familles dépend d'un facteur « hasard »; mais ce facteur ne peut plus être invoqué quand il s'agit de cancers du même type, tumeurs de variété rare ou tumeurs à localisation constante dans une même famille.

L'hérédité cancéreuse obéit-elle aux lois de Mendel? En étudiant les statistiques, nous avons exprimé nombre de propositions relatives à cette question; les observations des familles à cancer ne font que confirmer nos impressions premières, et voici pourquoi :

Dans certaines familles, on note l'apparition de plusieurs cancéreux dans une génération descendant des parents non cancéreux; cas qui s'expliquent très facilement au point de vue génétique. En effet, si le cancer se comporte comme un caractère héréditaire récessif, il ne doit pas se manifester chez les hybrides et peut être transmis, sous forme latente, à travers un nombre illimité de générations. Tout ce qui est nécessaire pour cette transmission d'un caractère qui ne cesse jamais d'être latent, c'est que l'un des deux conjoints soit toujours complètement indemne de l'hérédité cancéreuse. Parmi les descendants immédiats d'un tel croisement (hybride, porteur dissimulé du caractère cancer avec un homozygote non cancéreux), il y aurait, d'après la formule de Mendel, 50 % d'individus pareils à un parent, c'est-à-dire hybrides, et 50 % d'individus pareils à l'autre parent, c'est-à-dire homozygotes non cancéreux. Tant que la combinaison ci-dessus se répète, aucune manifestation du cancer ne doit avoir lieu. Ce

n'est qu'après le croisement de deux hybrides que le cancer peut apparaître dans les descendants immédiats, en proportion de 25 %. Mais ce pourcentage n'est à peu près exact que si le total des descendants est considérable; dans les petites statistiques, les déviations de la formule héréditaire peuvent être très marquées. Tout ceci peut expliquer, à notre sens, l'apparition de cancéreux dans une famille descendant de parents non cancéreux, sans aucune nécessité d'invoquer, pour expliquer ce fait, la contagion ou n'importe quelle autre cause inconnue. La proportion de 25 % pourrait peut-être se manifester — et ce serait une preuve définitive en faveur d'un facteur héréditaire dans le cancer — si un grand nombre d'observations analogues étaient réunies ensemble; seulement, ces observations doivent porter aussi bien sur les membres non cancéreux d'une famille que sur les membres cancéreux, et surtout tenir compte de leur âge.

Cette interprétation peut s'appliquer à un des exemples (3°) cités par Wachtel et dont les conclusions ont été sévèrement critiquées par Delbet.

Wachtel, qui s'est proposé de soutenir l'hérédité mendélienne du cancer, présente, au point de vue interprétation, la formule de discrimination suivante, en rangeant en trois catégories 134 malades atteints de tumeurs. Une première catégorie comprend 40 % des faits où il n'y a aucune hérédité cancéreuse. Le cancer, dit l'auteur, est acquis, non héréditaire. Le deuxième groupe représente 25 % des faits de familles décimées par le cancer, et correspond, d'après l'auteur, aux malades chez lesquels l'hérédité du cancer semble constituer un caractère dominant. La troisième catégorie (qui seule nous intéresse à présent) comprend 35 % des cas. Comme exemple type de ce groupement, Wachtel relate l'observation d'une famille où paraît une génération composée de six personnes dont trois deviennent cancéreuses. Les ascendants de deux générations antérieures à celle qui est atteinte sont connus :

on sait la cause de leur mort. Ils ont eu une longévité considérable : aucun n'a été cancéreux. Il est impossible, d'après Delbet, d'interpréter ce cas au point de vue génétique, et les trois cancers de cette troisième génération devraient être classés cancers acquis. Cependant, cet exemple paraît bien fondé génétiquement si on se reporte à l'explication ci-dessus citée.

La théorie de l'hérédité alternative peut-elle nous donner la clé des cas de cancers survenus dans la première lignée d'un parent cancéreux?

Supposons un père sain et une mère cancéreuse; en s'en remettant aux facteurs mendéliens, ce père sain et cette mère cancéreuse ne pourraient donner de produits cancéreux dans la première lignée : le père sain représentant dans ces conditions le type dominant, la mère malade le type récessif, tous les produits de première génération devraient obéir au facteur dominant. Or, c'est dans la première lignée que nous observons surtout les cas d'hérédité cancéreuse. En d'autres termes, le cancer mendélien qui chez la souris, en raison de son type récessif, n'apparaît qu'à la deuxième génération, se montre, au contraire, et d'une façon dominante, chez l'homme, dans la première lignée d'un parent cancéreux. Il y aurait là un paradoxe biologique, étant donné la dissemblance chez l'homme et chez l'animal. Prenons, comme exemple, l'observation de Warthin qui est peut-être l'une des plus détaillées. Warthin signale l'apparition du cancer dans la descendance chaque fois que l'un des deux parents avait été cancéreux. A sa connaissance, tous les autres conjoints, introduits par mariage dans la famille en question, descendaient de familles où le cancer n'était pas connu. Mais où est la garantie que ces membres introduits n'étaient pas hybrides, puisque l'hybridisme (comprenant un caractère cancéreux récessif) peut être transmis à travers un nombre illimité de générations, sans aucune manifestation? Ce n'est qu'en déterminant les proportions numériques des

descendants cancéreux et des descendants non cancéreux dans les mêmes générations qu'on pourrait élucider cette question. D'après les lois de Mendel, le cancer étant considéré comme un caractère récessif par rapport à l'état normal, le croisement d'un individu cancéreux avec un hybride donne dans la première génération 50 % de cancéreux. Or, la lignée décrite par Warthin montre des proportions rapprochées de 50 %. Ainsi, dans la première génération il y a cinq cancéreux sur cinq non cancéreux; ce qui plaide en faveur du fait que le parent non cancéreux était un hybride. Dans les familles isolées des générations suivantes, les proportions se modifient. Mais il semble que, dans ces dernières familles, la majorité des membres non cancéreux fussent encore en vie ou morts, fort jeunes, de tuberculose.

La famille décrite par Letulle constitue un exemple non moins instructif. Parmi sept enfants d'une mère cancéreuse, trois sont morts du cancer, proportion rapprochée de 50 %, ce qui permet de supposer que le père de cette famille, bien qu'indemne de cancer, était hybride. Une fille non cancéreuse de cette mère a eu quatre enfants, dont l'un meurt de cancer; cette proportion 1 : 3 indique que les deux parents de ces enfants étaient hybrides. (Interprétation sujette à discussion, car basée sur un nombre insuffisant de descendants.)

Dans la famille de Broca, une mère, morte d'un cancer du sein, a quatre filles, toutes mortes de cancer. Voilà donc un couple dont un individu seulement est cancéreux et dont les descendants de la première lignée ont tous un cancer; fait qui semblerait, au premier abord, en contradiction avec les lois mendéliennes. En supposant que le deuxième parent est un hybride (l'hybridisme par rapport au cancer étant très répandu dans l'espèce humaine), il devrait y avoir 50 % des cancéreux sur 50 % non cancéreux. Mais, comme nous l'avons souligné à plusieurs reprises, ce

pourcentage n'est exact que pour un très grand nombre d'individus. Il serait, par conséquent, erroné d'infirmar la transmission de l'hérédité cancéreuse suivant le type mendélien récessif, en se basant sur un effectif de quatre descendants.

Resterait enfin le cas des familles où les deux parents sont cancéreux. D'après les lois de Mendel, les descendants immédiats d'un tel couple doivent être tous des cancéreux, ce qui, en effet, se vérifie en clinique humaine. Plusieurs exemples des familles à cancer peuvent illustrer cette occurrence, notamment celui de Aebly, de Roussy, de Duroux, de Paulsen, de Bauer et autres.

Comme nous avons déjà eu l'occasion de le faire remarquer, c'est dans la première lignée d'une souche cancéreuse unilatérale humaine que s'observent souvent des cas de cancers. D'après les croisements de souris, d'une mère cancéreuse et d'un sujet sain, c'est seulement, d'après M. Slye, dans la deuxième lignée qu'apparaît le cancer. Quelques mendéliens tournent la difficulté en estimant que le caractère héréditaire est tantôt dominant, tantôt récessif, ce qui ne cadre plus avec les lois biologiques formulées par M. Slye qui le considère exclusivement comme caractère récessif. Ces auteurs se basent sur les faits observés dans l'espèce humaine où certaines tares se transmettent tantôt comme un caractère dominant, tantôt comme un caractère récessif, et sur les investigations de Lynch qui voit le cancer se comporter, dans son élevage de souris, comme une maladie dominante ou récessive, suivant le cas. Il nous semble, cependant, inutile d'accepter cette formule élastique du cancer (dont la réalité est encore très controversée) étant donnée la possibilité d'appliquer les lois biologiques de Slye (dont les recherches nous paraissent les plus compétentes par leur étendue) à l'hérédité du cancer chez l'homme.

En résumé, les considérations exposées plus haut

laissent supposer que l'hérédité cancéreuse obéit aux lois de transmission mendélienne, suivant le type récessif. Mais ce n'est qu'une supposition, car les données fournies par l'étude des familles cancéreuses sont insuffisantes pour affirmer quoi que ce soit. Pour être probantes, les observations devraient porter sur un nombre considérable des familles, avec tous les renseignements nécessaires non seulement sur les membres consanguins, mais aussi sur tous les membres introduits par mariage; c'est alors seulement qu'on pourra élucider la question de l'hérédité cancéreuse, la loi de Mendel étant une loi essentiellement numérique.

L'étude des familles cancéreuses apporte une constatation intéressante, notamment, le fait que le cancer réapparaît chez les différents représentants d'une même génération ou chez les représentants de différentes générations, très souvent, sur le même organe. (Nous en avons cité de multiples exemples.) Ces faits de localisation identique des tumeurs peuvent se rapprocher des observations expérimentales, faites sur la souris par M. Slye, pour les cancers du poumon, du sein, du corps thyroïde, etc.

Cependant, si c'est souvent la même tumeur que l'on observe à travers les générations, il n'en est pas toujours ainsi. La tumeur peut avoir une autre localisation. Souvent, les cancers familiaux varient dans leur siège. Enfin, il n'est pas rare d'observer des cas de cancers multiples concomittants ou successifs chez le même malade.

Tout récemment encore, Roesch rapportait le cas d'un ouvrier d'une usine de paraffine et qui avait présenté un épithélioma baso-cellulaire du bras. Mais, à l'autopsie, on trouva chez ce sujet un cancer de type cylindrique de l'estomac et un épithélioma spino-cellulaire de la bronche droite.

MM. Roussy et Huguenin rapportent plusieurs exemples de ces cas polyvalents. Ainsi, le cas d'un

malade qui présente un épithélioma dendritique du sein, puis un baso-cellulaire de la peau du front et, enfin, un cancer de la prostate, à quelques années d'intervalle. Une femme opérée quelques années avant d'un cancer du sein et qui présente un naevo-carcinome du cou. Une autre, âgée de 45 ans et qui, trois ans après un cancer du sein, est atteinte d'un épithélioma spino-cellulaire de la face. Une autre qui, après un cancer de l'utérus guéri cliniquement aussi bien qu'à l'autopsie, succombe des suites d'un épithélioma du poumon.

Bauer cite le cas d'une jeune femme qui avait subi des opérations pour un grand lipome, puis pour un sarcome et pour plusieurs fibromes des parties superficielles du corps, et qui développa beaucoup plus tardivement une neurofibromatose de Recklinghausen progressive et très marquée. Elle succomba à une sarcomatose généralisée.

Ces observations plaident en faveur de l'existence d'un facteur particulier qui semble être inhérent à certains organismes, et qui est « le terrain cancérigène ».

D'après l'avis de MM. Roussy et Huguenin, « plus on parviendrait à guérir le cancer et plus on aurait des chances d'en voir éclore chez les mêmes sujets, de nouveaux et différents ».

Mais, comme l'écrivait M. Roussy, « parler de terrain cancéreux, c'est évoquer des conditions que l'observation clinique semble nous révéler souvent, mais c'est aussi répondre à une question par une hypothèse, puisque la démonstration scientifique de la nature de ce terrain n'est pas encore faite ».

Cependant, la notion du terrain, dont l'existence paraît démontrée, mais dont la nature nous échappe encore, sera pour nous, dans l'exposé qui suivra, d'une grande utilité.

Jusqu'ici, nous avons considéré la question de l'hérédité du cancer chez l'homme d'un point de vue qui,

comme on le verra ultérieurement, semble être sujet à discussion.

Nous sommes partis d'une hypothèse que le « caractère » cancer dépend d'un seul facteur, récessif (fait établi par Slye dans ses expériences) et nous avons tâché, en nous appuyant sur les considérations de M^{me} Dobrovolskaia-Zavadskaïa, d'appliquer cette notion à l'espèce humaine.

Nous avons donc superposé les résultats de l'expérimentation à la clinique, en estimant qu'on est autorisé de passer de la souris à l'homme, sans quoi, comme l'écrivait Slye, il n'y aurait pas de lois biologiques.

Or, l'hypothèse d'un facteur unique, dont nous nous sommes servi jusqu'à présent, n'est pas acceptée par un certain nombre d'auteurs qui invoquent, au contraire, la notion de facteurs multiples pour expliquer les caractères héréditaires du cancer.

Ainsi, d'après MM. Roussy et Huguenin, les données, établies par l'expérimentation, sont loin d'être exactement applicables chez l'homme. Il fut aisé pour Slye, dans un élevage important, de croiser des races pures, cancéreuses ou non cancéreuses; l'auteur a pu obtenir ainsi des résultats absolument probants qui, cependant, ne permettent pas d'infirmer l'idée d'une multiplicité de facteurs héréditaires dans l'origine du cancer. Il est en effet possible que ces facteurs se trouvent réunis dans des races animales sélectionnées, surtout au bout de plusieurs années.

L'idée du polyhybridisme, discutable chez les animaux, semble être plus acceptable chez l'homme. D'après l'opinion de MM. Roussy et Huguenin, « puisqu'il n'y a pas chez l'homme de race pure au point de vue morphogénétique, il est bien normal que les caractères tissulaires ou les prédispositions physiopathologiques soient complexes et d'ordre multi-hybridien ».

Comment se présente la question de l'hérédité cancéreuse à la lueur de cette nouvelle notion? Avant de

répondre, il nous semble utile de reprendre les expériences d'hybridation, dont une partie seulement a été envisagée dans le premier chapitre.

Croisons, donc, deux races différant par au moins deux couples de caractères allélomorphes, ce qu'on appelle le dihybridisme. Prenons, par exemple, comme parents, une drosophile à ailes longues et à corps gris et une mouche à ailes « vestigial » et à corps noir. Les deux couples de caractères allélomorphes sont la coloration grise (G) opposée à la coloration noire (n) et l'état long des ailes (L) opposé à l'état vestigial (v) ; la majuscule désignant l'allélomorphe dominant, la minuscule, l'allélomorphe récessif, comme il résulte de l'étude de la première génération. En effet, les 4 dihybrides de F₁ ont l'apparence gris long. Si l'on croise entre eux deux hybrides F₁, l'expérience montre que la deuxième génération est formée de 4 phénotypes réalisés suivant les proportions suivantes : 9 gris longs, 3 gris vestigial, 3 noirs longs, 1 noir vestigial ; ce qui, schématiquement, se présente de la façon suivante :

F₁ GnLv x Gn L v (hybrides)

F ₂	génotypes	phénotypes	proportions
1	GGLL	gris long	
2	GnLL	—	9
2	GGLv	—	
4	GnLv	—	
1	GGvv	gris vestigial	3
2	Gnvv	—	
1	nnLL	noir long	3
2	nnLv	—	
1	nnvv	noir vestigial	1

Parmi ces 16 combinaisons, deux seulement, la première (GGLL) et la dernière (nnvv) ont exactement

la même constitution que les parents. En croisant entre eux des individus de la formule GLL, on retombe sur la race grise longue pure, les individus nnvv redonnent une race pure noire vestigial. La plupart des autres combinaisons ne sont plus homozygotes, mais hétérozygotes. Les unes sont des monohétérozygotes pour les caractères de coloration (GnLL et Gnnv) ou de forme des ailes (GGLv et nnLv). Les autres sont hétérozygotes pour les deux couples de caractères (GnLv). Enfin, il est deux combinaisons homozygotes dont les couples de caractères sont répartis en sens inverse de parents : l'une GGvv, l'autre nnLL. Etant de constitution homozygote, les individus de l'une ou l'autre catégorie, unis entre eux, deviendront le point de départ de races pures nouvelles, la race grise vestigial et la race noire longue.

A ne se baser que sur cette notion du bihybridisme, ne pourrait-on placer dans son cadre le problème de l'hérédité cancéreuse?

L'étude des familles cancéreuses démontre, d'une façon incontestable, l'existence fréquente d'une hérédité de prédisposition locale. D'autre part, diverses observations ont, en dehors de toute question d'hérédité, bien mis en évidence un facteur particulier qui semble être inhérent à certains organismes et qui est le terrain cancérigène.

Ne pourrait-on employer ces notions dans l'interprétation du mécanisme de l'hérédité cancéreuse et considérer que deux facteurs génotypiques sont à la base du cancer, notamment, un facteur de prédisposition générale et un autre de localisation? Ce qui nous amènerait à envisager le problème de l'hérédité cancéreuse comme dépendant du mécanisme d'hérédité dihybride. Les deux couples de caractères allélomorphes seraient constitués, l'un par la prédisposition générale et son allélomorphe, l'absence de cette prédisposition, l'autre par la prédisposition locale et son allélomorphe, l'absence d'elle. Insérons ces termes

dans les formules relatives à la loi du bihybridisme. Qu'en résulte-t-il?

Si les deux facteurs doivent se réunir en couples homozygotes pour constituer la maladie « cancer », on conçoit, dès l'abord, qu'il y ait de multiples chances pour qu'elle ne soit pas réalisée. Cette occurrence expliquerait les grandes séries de cancéreux survenant dans certaines familles et qui ne sont, en réalité, que des curiosités de l'observation clinique.

La loi du bi-hybridisme nous montre que la dissociation germinale des caractères héréditaires, suivie de leur ségrégation, conduit à la formation de nombreux génotypes. Ainsi, après le croisement des hybrides descendant d'un parent cancéreux, parmi les seize combinaisons possibles, il y aurait six individus non effectivement malades, dont trois porteurs du facteur prédisposition locale et les trois autres, porteurs du facteur prédisposition générale, ces facteurs étant à l'état homozygote. Ceci ne veut pas dire que ces individus seront indemnes du cancer. Que des causes favorables interviennent qui, dans le premier cas, remplaceraient le facteur prédisposition générale, dans le deuxième cas, le facteur local, et on assisterait à l'éclosion du cancer.

Certains faits d'observation clinique viennent à l'appui de ces considérations. Ainsi, par exemple, dans ce que l'on appelle « cancer professionnel », une prédisposition générale doit jouer : car ce sont seulement certains individus qui, parmi tous ceux occupés à semblables travaux, sont atteints de tumeur maligne.

Parmi les médecins, l'exemple des radiologistes est particulièrement évident; les rayons X ont remplacé le facteur constitutionnel déterminant la prédisposition locale au développement d'un cancer. De même, l'exemple des cancers du poumon étudiés en Allemagne chez les mineurs de Schneeberg. Il semble bien avéré que les poussières de la mine déterminent la localisation de la tumeur dans l'appareil respiratoire.

Mais il ne faut pas oublier non plus — fait sur lequel MM. Roussy et Huguenin ont attiré l'attention — que les travailleurs de la mine sont tous là de père en fils depuis des générations, ce qui expliquerait l'abondante fréquence de cette tumeur chez ces ouvriers.

Enfin, il n'est pas rare de voir, en clinique, les cancers se localiser en une zone particulière, telle qu'une cicatrice de brûlure, voire traumatisme.

Ces exemples démontrent que si au facteur prédisposition générale qui serait, comme nous l'avons supposé, transmis par l'hérédité, s'associe un facteur de localisation (exogène dans les cas ci-dessus cités), l'éclosion du cancer apparaît.

Le même raisonnement pourrait s'appliquer au cas où l'individu serait porteur seulement du facteur prédisposition locale. En effet, les expériences sur les animaux prouvent qu'il est possible de provoquer une disposition néoplasique générale sous l'influence de facteurs exogènes. (Application du goudron ou d'arsénir-Fischer-Wasels).

Il est donc probable que par l'action de certains stimulants, exogènes ou bien endogènes, mais dont la nature nous est inconnue jusqu'à présent, cet état soit également créé chez l'homme.

Il est, enfin, une troisième série de combinaisons provenant du croisement des hybrides, dont l'une aura la constitution du parent sain et dont les autres présenteront les facteurs morbides, mais à l'état hétérozygote. Les individus de ces dernières combinaisons ne seront pas eux-mêmes malades, mais ils pourront, par des croisements appropriés, grâce à la ségrégation indépendante des caractères, donner naissance à une descendance plus ou moins atteinte de cancer.

En somme, les conclusions, qu'on pourrait tirer de l'application des lois du bi-hybridisme à l'hérédité cancéreuse, sont les suivantes : sauf dans les cas très rares, où les deux facteurs morbides se trouvent réunis en couples homozygotes, ce qui déterminerait la ma-

ladié « cancer » proprement dite, il ne s'agit le plus souvent que d'une hérédité de prédisposition générale ou locale.

Ces états de prédisposition générale ou locale sont, malheureusement, indécélables avec nos moyens d'investigation, même chez l'animal d'expérience.

Les recherches ont montré que, avant la période cancéreuse, les mamelles des souris de souche non cancéreuse ou cancéreuse présentent des caractères semblables. D'ailleurs, chez la femme, en ce qui concerne la mamelle, il semble en être de même : ce n'est pas dans le grand syndrome hyperplasique ou dysplasique du sein qu'apparaît particulièrement le cancer.

De même, les caractéristiques de l'état de prédisposition générale au cancer sont encore obscures. L'alcalose du sang, une tendance aux floculats, un taux de calcium, une altération du fer du sang, voici quelques caractères chimiques qui, d'après certains auteurs, constitueraient la physionomie de ce terrain cancéreux. Mais cette intéressante question reste à l'étude et n'est point encore généralement admise.

CONCLUSIONS

L'hérédité du cancer semble être une vérité pathologique qui intervient dans la constitution de cette maladie.

Au début de l'étude expérimentale du cancer, alors que les hypothèses de pure bactériologie donnaient des espérances qui ne se sont pas toutes réalisées, la notion de l'hérédité ne fut même pas discutée, mais écartée *a priori* comme invraisemblable et stérile par des carcinologues éminents, tels que Borrel. Cette opinion dogmatique s'explique parce que les bases biologiques de l'hérédité étaient encore inconnues et fragiles.

Ces notions anciennes sur l'hérédité du cancer ont été complètement transformées par les progrès récents de la génétique.

Nous nous sommes placés, dans notre exposé, sur un double terrain : sur les terrains de la pathologie comparée et de la pathologie humaine.

Sur le terrain de la pathologie comparée, nous nous sommes servis du fait, établi par Maud Slye dans ses expériences sur les animaux, que le cancer se comporte comme un facteur unique et récessif, et nous avons essayé d'appliquer cette notion à l'hérédité du cancer chez l'homme. Par cela, nous avons d'abord démontré la fragilité des arguments de certains auteurs qui rejettent la doctrine de l'hérédité mendélienne du cancer, en invoquant, pour justifier leurs opinions, la discordance existant entre les résultats obtenus par Maud Slye dans ses expériences sur la souris et les faits d'observation clinique (par ex. apparition du cancer

dans la première lignée d'une souche cancéreuse unilatérale humaine, par opposition à la souris, où, dans les mêmes conditions, le cancer apparaît dans la deuxième lignée, absence de proportions numériques mendéliennes chez l'homme, etc.).

Mais en nous plaçant strictement sur le terrain de la pathologie humaine, les superpositions de l'expérimentation à la clinique nous paraissent être sans portée effective, et nous appliquons les lois mendéliennes du bihybridisme à l'hérédité cancéreuse chez l'homme, les notions de prédisposition générale et locale constituant, au moins, deux couples de caractères alléomorphes. Il nous paraît que la théorie du bihybridisme explique mieux que l'hypothèse d'un facteur unique l'étendue de l'hérédité dans le cancer. Elle nous montre, en effet, que, sauf dans les cas rares, il ne semble pas que, chez l'homme, on puisse parler d'une hérédité de maladie, et qu'il ne pourrait s'agir dans la plupart des cas que d'une hérédité de prédisposition générale ou locale. Qu'une cause favorable intervienne pour remplacer le deuxième facteur, absent ou à l'état hétérozygote, et l'éclosion du cancer apparaît.

Le problème de l'hérédité du cancer ainsi conçu permet de rétrécir notablement le cadre de cancers relevant uniquement de causes acquises et d'attribuer à la prédisposition héréditaire l'éclosion d'une grande partie des cancers humains.

En somme, c'est la formule du patrimoine héréditaire qui nous semble être une des conditions principales nécessaires à la production des tumeurs malignes.

Vu :

Le Président de thèse,
R. LEROUX.

Vu :

Le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Nous citons surtout les travaux publiés dans les dix dernières années.

- Aebly. — Cancer. Philadelphia, 1924, t. I, n° 2, p. 16.
- Auvray. — A propos de l'hérédité du cancer. *Bull. Acad. Méd.*, Paris, 29-III et 5-IV, 1927.
- Aschoff. — Konstitution und Erbkrankheiten. *Arch. Orthop. Chir.*, 1937.
- Ardashnikov (S.-N.). — The genetics of leukaemia in man. *J. of Hyg.*, 1937, 37.
- Anormino (G.). — Le problème de l'hérédité du cancer basé sur les études récentes. *Cultura medica moderna*, Palerme, 1928, 7, n° 17.
- Bashford (E.-F.). — The statistical Investigation of cancer. Second scientific Report of the Imperial cancer. Research Fund, 1905, part. I.
- Bashford (E.-F.). — Heredity in cancer. *Lancet*, 21-11-1903, pp. 1508-1512.
- Bauer (K.). — La théorie de mutation dans la formation des tumeurs. Transition des cellules de l'organisme en cellules tumorales par changement de gènes. Jul. Springer, édit., Berlin, 1928.
- Bauer. — Progrès de la science sur l'hérédité et la question des tumeurs. *Arch. Klin. Chir.*, Berlin, 1928, 152, pp. 278-283 et 13-27.
- Bauer. — L'importance de la biologie de l'hérédité pour le problème des tumeurs. *Strahlentherapie*, Berlin, déc. 1931, 42, n° 5, pp. 939-970.

- Bauer. — Cancer et hérédité. Hérédité et prédisposition au cancer. *Wien. Klin. Wschr.*, 30 janvier 1931 et 14 août 1931.
- Bauer (J.). — L'hérédité du cancer. *Le Cancer*, Bruxelles, 1935, 12.
- Bayer (R.). — Studie zur Anamnese Krebskranker mit besonderer Berücksichtigung hereditärer Faktoren. *Mschr. Krebsbekpfg.*, 1935.
- Bioglio (M.). — La question de l'hérédité des tumeurs malignes est-elle résolue? *Policlinico*, Rome, 1928, n° 11.
- Bernstein (F.). — Sur l'hérédité et la nature des cancers. *Med. Klin.*, Vienne, 24 et 31 oct. 1930, 26.
- Bittner (J.). — A genetic study of the transplantation of tumors arising in hybrid mice. *Am. Journ. of Cancer*, New-York, juillet 1931, 15, n° 3.
- Bittner (J.). — Etudes génétiques sur la transplantation des tumeurs. *Am. Journ. of Cancer*, New-York, avril 1934, 20, n° 4.
- Bittner (J.). — A review of genetic studies on the transplantation of tumours. *J. Genet.*, 31, 1935.
- Bittner (J.). — Le comportement au point de vue de la progéniture et de l'incidence des tumeurs dans une souche de souris albinos naturelle. *Am. J. of Cancer*, New-York, sept. 1935.
- Bittner (J.). — Le comportement de la descendance et le taux des tumeurs dans un lot de souris agouties noires. *Am. J. of Cancer*, New-York, nov. 1935.
- Benedetti (P.). — Il problema della disposizione costituzionale al cancro. *Atti del Secondo Convegno nazionale*, Bologna, 1931.
- Broca (P.). — Traité des tumeurs, Paris, 1866, t. I, pp. 149-164.
- Butlin (H.-T.). — Reports of the collective investigation Committee of the Brit. med. Assoc. Report on inquiry, n° XIII, Cancer (of the breast only). *Brit. Med. Journ.*, 1887, fev. 26, vol. I.
- Calvel (E.). — Contribution à l'étude du rôle de l'hérédité dans la transmission du cancer. *Th. de Paris*, 1920.

- Camerer (J.-W.). — Die Bedeutung der Erbllichkeit für die Entstehung des Magen, und Zwölffingerdarmgeschwürs. *Z. menschl. Vererbgs und Konstitut. lehre*, 19, 1935.
- Cerioli. — Une famille de cancéreux. *Il policlinico*, Rome, 1929, 36, n° 1.
- Champlin (H.-W.). — Similar tumors of testis occuring in identical twins. *Am. Journ. Med. Assoc.*, Chicago, 12 juillet 1930, 95, n° 2.
- Cholewa (J.). — Maladie cancéreuse et hérédité. *Zeitschr. für Krebsforsch.*, Berlin, 20 août 1932, 37, n° 2.
- Cloudman (A.-M.) and Little (C.-C.). — The genetics of tumour formation in mice, in relation to the gene T for brachyury. *J. Genet.*, 1936.
- Comas (L.). — Five cases of glioma of the retina in one family. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 11 déc. 1920, vol. 75.
- Collomb. — De l'hérédité cancéreuse. *Thèse*, Lyon, 1910.
- Coulon et Boez. — Contribution à l'étude de l'hérédité, etc. *Bull. de l'Assoc. p. ét. du cancer*, t. XIII, n° 6, 1924.
- Cramer (W.). — Resistance and susceptibility to cancer. *Ann. of Surg.*, janv. 1931, 93.
- Cuénot (L.). — Bibliographia genetica. La Haye, 1928, 4.
- Curtius (F.). — Prédisposition hérédit. des organes et développement du cancer. *Mschr. Krebsbkpfg.*, Munich, juin 1935.
- Cockayne (E.-A.). — Heredity in relation to Cancer (Critical Review). *The Cancer Review*, oct. 1927, vol. 2, n° 18.
- Davenport (R.-C.). — A family history of choroidal sarcoma. *Brit. J. of Opht.*, 1927, Bd. II, n° 9.
- Deelman (H.-T.). — Hérédité et cancer. *Annals of Surg.*, édit. Lippincott, New-York, t. XCLIII, n° 1, janv. 1931.
- Delbet (P.). — Rapport au sujet du travail de Wachtel à propos de l'hérédité du cancer. *Bull. de l'Assoc. fr. p. Et. du Cancer*, avril 1924.
- Deelman. — Quelques remarques sur l'hérédité du cancer. *III^e Conf. intern. du Leewenhock-Verecniging*. Amsterdam, 1930.
- Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — Sur l'hérédité de la prédis-

position au cancer spontané chez la souris. *C. R. Soc. de Biol.*, juillet 1929.

Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — Sur une tumeur de souris à évolution lente et discontinue et son comportement héréditaire. *C. R. Soc. de Biol.*, 22 mars 1930.

Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — Sur une lignée de souris pauvre en adéno-carcinome de la mamelle.

— Sur une lignée de souris riche en adéno-carcinome de la mamelle. *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 20 sept. 1930, 104.

Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — Quelles conditions devrait réunir, pour être valable, une hérédité des cancers dans l'espèce humaine. *Bull. Assoc. fr. p. ét. Cancer.* Paris, juin 1930, 19, n° 6.

Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — La fréquence des cancers chez les souris procréées par des mères cancéreuses. *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 5 juin 1931, 107, n° 18.

Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — Cinq notes sur l'hérédité du cancer chez la souris. *Radiophysiologie et Radiothérapie*, juin 1931, 2, n° 3.

Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — Facteur local dans l'hérédité du cancer chez la souris. *Ann. Anat. Path. et Anat. Méd.-chir.*, Paris, oct. 1931, n° 7 bis.

Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — Sur l'hérédité du cancer. *II^e congrès intern. de pathol. comparée*, Paris, oct. 1931.

Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — Distribution de cas de lymphadénome dans une lignée de souris. *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 5 févr. 1932, 109.

— Rapprochement de différentes lignées cancéreuses de souris au point de vue de la distribution des cas de lymphadénome. *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 19 févr. 1932, 109.

Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — Heredity of cancer. *Radio-logy*, Nouvelle-Orléans, avril 1932, 18.

Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — Heredity of cancer. *Amer. Journ. of Cancer*, New-York, juin 1933, 18.

— Heredity of cancer susceptibility in mice. *Journ. of Genetics*, Cambridge, 1933, 27.

- Le rôle des facteurs héréditaires dans l'origine des cancers. *Congresso intern. de lucha cicut. y social contra el cancer*. Madrid, 1933, 2.
- Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — Sur la transmission héréd. de la non-prédisposition au cancer de la mamelle chez la souris. *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 13 janv. 1934, 115.
- Dobrovolskaïa-Zavadskaïa. — Sur les facteurs de l'hérédité dans le développement des cancers. *Mschr. Krebsbekpf.*, Munich, juin 1934, 2.
- Dubois-Roquebert. — Considérations sur un cas d'hérédité cancéreuse. *Maroc Médical*, n° 132, 15 juin 1933.
- Ducuing. — Cancer et hérédité. *Toulouse Médical*, 1^{er} août 1932.
- Dunning (W.-F.), Curtis (R.), Bullock (F.-D.). — Rôles respectifs de l'hérédité et de la mutation somatique dans l'origine de la maladie. *Am. J. Cancer*, New-York, déc. 1936.
- Duroux (E.). — Le cancer est-il une tare héréditaire ou mal acquis? *Phare médical de Paris*, n° 138, juin 1934.
- Duroux (E.). — Hérédité du cancer. Lyon, Librairie scientifique Camugli, 1934.
- Federley, Harry. — Sex-limited hereditary cancer in lepidopterous larvae. *Hereditas* (Lund), 22, 1936.
- Finney (W.-P.). — Une famille à cancer. *Proceed. Staff Meetings of Mayo clinic*, Rochester, 29 juin 1932, 7, n° 26.
- Fischer-Wasels (B.). — Sur les recherches et la lutte contre les tumeurs. Hérédité et apparition de tumeurs. *Dtsch. Med. Wschr.*, Leipzig, sept. 1933, 19.
- Förgue. — Le cancer est-il héréditaire? *Guérir*, déc. 1932.
- Gangele. — Erbkrankheiten des Knochensystems. *Med. Klin.*, 1935.
- Gardner et Strong. — Le développement normal de la mamelle chez les souris vierges, de dix souches variables dans leur susceptibilité aux tumeurs spontanées. *Am. Journ. of Cancer*, New-York, oct. 1935.
- Girard (Ch.). — Etude sur l'hérédité des tumeurs malignes. *Thèse*, Paris, 1934.

- Godlewski (E.). — Cancer et terrain cancéreux. *Montpellier Médical*, 15 avril 1933, n° 4.
- Graham. — Influence de l'hérédité dans le cancer. *Ann. of Surg.*, Philadelphie, V. 104, n° 5, nov. 1936.
- Guarini (C.). — A proposito dell'eredita del cancro. *Riforma Medica*, Naples, 1927, n° 22.
- Guenot (E.). — Cancer et hérédité. *Gazette des Hôpitaux*, 1913.
- Guérin. — Contribution à l'étude de l'hérédité du cancer basée sur l'observation d'un splenome malin chez le cobaye. *Néoplasmes*, t. IV, n° 5, 1925.
- Guérin. — Le rôle de l'hérédité dans le cancer. *Les Néoplasmes*, t. VII, 1928.
- Guyenot (E.). — L'hérédité. Edit. Doin, Paris, 1931.
- Harde (E.). — Hérédité de la susceptibilité au cancer. *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 21 juillet 1934, 116, n° 27.
- Hartmann (H.). — Rapport sur un travail de Chaton. Contribution à l'étude étiol. du cancer. *Bull. Acad. Méd.*, 1927, t. XCVII.
- Hauser (I.-L.) et Weller (C.). — Nouveau rapport sur la famille cancéreuse de Warthin. *Am. J. Cancer*, New-York, juillet 1936.
- Hellier (F.). — Hereditary multiple lipomata. *Lancet*, 1935.
- Hintze (A.). — Cancer, germe et hérédité. *Arch. Klin. Chir.*, 19 oct. 1936.
- Hunter (A.). — L'hérédité du cancer dans le genre humain. *Am. J. of Cancer*, New-York, sept. 1933, 19.
- Huguenin (R.) et Roussy (M.). — Vues sur le rôle de l'hérédité dans le cancer humain. Masson, 1938.
- Imbert (L.). — Cancer et hérédité. *Cahiers de Radiologie*, Paris, mai 1932, n° 8.
- Kaiser (J.-H.). — Zum vererblichen Vorkommen von Krebsformen. *Deutsch. Med. Woch.*, 1914, t. I.
- Klein. — Prédilection et résistance au cancer. *Zentr. f. Chir.*, juin 1935.
- Kohler (O.). — Die Bestätigung von Boveris Krebsstheorie durch Amerikanische Erbhuntersuchungen über das

- Adenocarcinome de Mäusenbrust. *Forsch. u. Forstsch.*, 12, 1936.
- Köhler (O.). — La question de l'étiologie du cancer à la lumière de l'hérédité. *Deutsche Med. Wschr.*, Leipzig, 8 nov. 1935, 61.
- Körbler (J.). — Transmission héréditaire des maladies cancéreuses. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 22 fév. 1934.
- Korteweg (R.). — Die Erbfaktoren, die die Disposition für Krebs der Brustdrüse bei der Maus bestimmen. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, 1936.
- On the manner in which the disposition to carcinoma of the mammary gland is inherited in mice. *Genetica*, 18.
- Korteweg (R.). — Recherches expérimentales à propos de l'hérédité du cancer. *Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde*, Amsterdam, 13 janvier 1934.
- Korteweg (R.). — Les facteurs héréditaires déterminant la prédisposition au cancer de la mamelle chez la souris. *Acta*, Louvain, 1937.
- Kreyberg, Leiv. — On the hereditary factor in the development of tar tumours. Congrès Madrid, 1933.
- Kreyberg. — On the genetic factor in the development of benign tar tumours in mice. *Acta path. scand.* (København), 1934.
- Laville (C.). — Sur le terrain favorable au développement des cancers. *Néoplasmes* 10, sept.-oct. 1931 et *Sciences médicales*, 31 mars 1933.
- Letulle (M.). — Les familles à cancer. *Presse Méd.*, 20 septembre 1924.
- Levin (J.). — The influence of heredity on cancer. *Ztschr. f. Krebsforsch.*, 1912, t. XI.
- Ledoux-Lebard. — Rapport sur la question de l'hérédité du cancer. *Bull. Assoc. p. étude Cancer*, 16 nov. 1908.
- Little (C.-C.). — Evidence that cancer is not a simple mendelian recessive. *J. Canc. Research.*, New-York, mars 1928, 12, n° 1.
- Little (C.-C.). — The role of heredity in determining the

- incidence and growth of cancer. *Am. Journ. of Cancer*, New-York, oct. 1931, 15, n° 4.
- Little (C.-C.). — The bearing of genetic work with transplanted tumors on the genetics of spontaneous tumors in mice. *Amer. J. Canc.*, 22, 1934.
- Little (C.-C.). — The present status of our knowledge of heredity and cancer. *J. Amer. Med. Assoc.*, 106, 1936.
- Loeb (Leo). — Heredity and internal secretion in the etiology of cancer. Report of the international Conference on cancer. London, 1928.
- Loeb (Leo). — The interaction between hereditary and stimulating factors in the origin of cancer. *Unio internationalis contra cancerum. Acta*, vol. 2, 1937.
- Lockhart-Mummery. — Cancer and heredity. *The Lancet*, 1925.
- Lockhart-Mummery. — Le facteur hérédité dans la formation du cancer. *L'Europe méd.*, oct. 1936.
- Lumière (A.). — Rôle de l'hérédité dans le cancer. *Avenir méd.*, n° 4, avril 1931.
- Lumière (A.). — La croyance à l'hérédité du cancer basée sur la répétition des tumeurs dans une même famille. *Bull. Acad. Méd.*, janv. 1936.
- Lynch (Clara). — Studies on the relation between tumor susceptibility and heredity. *The Journ. of Exp. Med.*, Baltimore, 1924.
- Studies on the relation between tumor suscept. and her. III. Spontaneous tumors of the lung in mice. *J. of Exp. Med.*, Baltimore, 1926.
- II. The incidence of tar tumors in strains of mice having a difference incidence of spontaneous growth. *J. of Exp. Med.*, 1925.
- IV. The inheritance of susceptibility to tar induced tumors in lungs in mice. *J. of Exp. Med.*, 1927.
- Lynch (Cl.). — The somatic variability of spontaneous tumors. *J. Canc. Research*, New-York, déc. 1928, 12.
- Lynch. — Influence of heredity repon the incidence of lung tumors in mice. *J. Exp. Med.*, New-York, nov. 1931, 54.

- Lynch. — The interplay of heredity an environment in experimental cancer. *Am. J. Clin. Path.*, 6, 1936.
- Lynch. — Present aspects of cancer in relation to heredity. *Rockfell. Inst. f. Med. Research*, New-York, sept. 1936.
- Masini (P.). — L'hérédité du cancer d'après le livre récent du prof. Duroux. *Le Sud médical et chirurgical*, 15 mai 1934.
- Macklin, Madge Thurlow. — Heredity in cancer, and its value as an aid in early diagnosis. *Edimb. med. J. N.*, 1935.
- Marchlewski (T.). — On racial differences in susceptibility to artificial tumours in rabbits and their inheritance. *Bull. Intern. Acad. Polon. Sc. Cl. Med.*, n° 3-4, 1934.
- Martynova (R.P.). — Studies in the genetics of human neoplasms. Cancer of the breast, based upon 201 family histories. *Amer. J. Canc.*, 29, 1937.
- Mazzocco (A.). — L'hérédité du cancer considérée génétiquement. *La riforma medica*, 29 juin 1935.
- Mercier (L.). — Un nouveau type de cancer du poumon chez la souris. Hérité et greffe. *C. R. Acad. Sciences*, Paris, déc. 1930, 191.
- Mercier. — Hérité du lymphosarcome de la souris dans les croisements d'hétérozygotes pour le couple de facteurs cancer-non cancer. *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 124, 1937.
- Etude comparative sur l'hérédité du lymphosarcome spontané de la souris et du lymphosarcome de greffe. *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, mars 1937.
- Meyer. — Prédisposition au cancer, son importance diagnost, et therap. *Klinische Wschr.*, juillet 1935.
- Miche (F.). — L'hérédité mendelienne des tumeurs chez l'homme. *Bull. Acad. Méd.*, Paris, 1927, t. 97.
- Militzer (R.-E.). — Carcinome de l'estomac chez des jumeaux. *Am. J. of Cancer*, New-York, nov. 1935.
- Molinary. — Autour de l'hérédité du cancer. *La Méd. internat.*, août 1935.
- Morax (V.). — Cancer de l'appareil visuel. Paris, 1926.

- Moravitz (P.). — L'hérédité et la constitution dans la leucémie. *Munch. Med. Woch.*, août 1933.
- Murray (W.-S.) and Little. — The genetics of mammary tumor incidence in mice. *Genetics* 20, 1935.
- Murray and Little. — Extrachromosomal influence in relation to the incidence of mammary and non mammary tumors in mice. *Am. J. Canc.*, 27, 1936.
- Nabias (S. de). — Contribution à l'étude du terrain cancéreux avant l'apparition de la tumeur, pendant son évolution et après sa guérison apparente. *Bull. Assoc. franç. pour ét. Cancer*, juin 1935.
- Nicéforo (A.). — Some results of two demographic and medical inquiries on the mortality of cancer in Italy. *Report of the Intern. Conf. Canc.*, London, 1928.
- Oehlkers (F.). — Der Stand der Forschungen über die Chromosomen als Träger der Erbenlagen. *Naturwis.*, 1937.
- Pauchet (V.) et Hirschberg (A.). — A propos de l'hérédité dans les cancers de l'estomac. *Bull. Acad. Méd.*, Paris, 1927.
- Petrivalsky (J.). — Ist Krebs erblich? *Biol. Listy*, 21, 1936.
- Payron, Zimmer. — Sur l'hérédité de la neurofibromatose. *Bull. Ass. fr. p. ét. Cancer*, Paris, févr. 1937.
- Peller (S.). — Le facteur du temps et de l'espace dans l'hérédité cancéreuse. *Acta cancrologica*, Budapest, 1936, 2.
- Peller (S.). — Cancer et race. *Acta cancer.*, Budapest, 1934.
- Plate (L.). — Hypothese einer variablen Erbkraft bei polyallelen Genen und bei radicalen, ein Weg zur Erklärung der vererbung erworbener Eigenschaften. *Acta biother.* (Leiden), 2, 1936.
- Pottevin, Payron, Pechenard, Plantevin. — L'hérédité du cancer en pathologie humaine. Les données de la statistique et des familles à cancer. *Progrès Méd.*, n° 30, 1925.
- Pohle, Stovall, Boyer. — Concomitance d'un sarcome ostéogénique chez deux sœurs. *Radiology*, Nouvelle-Orléans, nov. 1936.

- Rabaud. — L'hérédité. Libr. Armand Colin, 1930.
- Raven (R.-W.). — Tumours of the testis in two brothers. *Lancet*, 1934.
- Reding et Slosse (A.). — Des caractères généraux de l'état cancéreux et précancéreux. *Bull. Ass. fr. p. l'ét. du Cancer*, 1929, t. 18.
- Regaud (Cl.). — Revue critique de quelques travaux sur le cancer; statistiques, pathogénie, étiologie, prophylaxie. *Paris Méd.*, 17 mars 1928, n° 11.
- Roffo (A.-H.). — Memoria Anual correspondiente a 1931. Instituto de medicina experimental. Buenos-Aires, 1932.
- Roberts. — Sarcomes ostéogéniques simultanés chez deux sœurs et leur frère. *J. Am. Med. Ass.*, Chicago, 20 juillet 1935.
- Roussy (G.). — Cancer. *Nouveau Traité de Méd.*, 1929.
- Roussy (G.). — Le cancer et l'hérédité. *Annales de médecine*, t. XXIV, n° 4, 1928.
- Roussy (G.). — Cancer et hérédité. *III^e confér. intern. du Leeuwenhoek-Vereeniging*, Amsterdam, édit. 1930, et *La Vie Médic.*, Paris, juillet 1930.
- Roussy (G.). — Hérédité et cancer. *Le Mouvement sanitaire*, n° 127, nov. 1934.
- Roussy (G.) et Huguenin (R.). — Vues sur le rôle de l'hérédité dans le cancer humain. Rapport au 1^{er} Congrès d'Eugénique, édit. Masson, 1938.
- Sabrazès (J.). — Cancer conjugal et familial et cancer multiple. *Gazette hebdomadaire des Sciences méd. de Bordeaux*, 1923.
- Sandberg et Goriaïnova. — Hérédité du cancer. *Vestnik rentg. et radiolog.*, 1932.
- Schinz (H.-R.) et Senti. — Gibt es eine Geschlechtsdisposition beim Krebs des Menschen? *Festschr Zangger*. T. L. 2, 1935.
- Schinz et Buschke. — Cancer et hérédité, 1935.
- Schinz. — Cancer et hérédité chez l'homme. Résultats de l'enquête généalogique, des observations de jumeaux et la recherche par statistiques, très étendues, en com-

- paraison avec l'expérimentation chez l'animal. *Deutsche Zeitschr chir.*, Leipzig, oct. 1936.
- Sheppard (T.). — Résumé sur un nombre exceptionnel de cas de cancers dans la même famille. *Pensylvania, M. J.*, Pittsburg, 1930, 33.
- Schröder (C.-H.). — Beitrag zur vererbung der Recktlingshausenschen Neurofibromatose. *Bruns' Beitr.*, 164, 1936.
- Sinek (F.). — Essai statistique sur les facteurs endogéniques chez les malades cancéreux. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, oct. 1936.
- Slye (Maud). — Some misconceptions regarding the relation of heredity to cancer and other diseases. *J. Am. Med. Ass. Chicago*, 22 mai 1926.
- The inheritability of spontaneous tumors of the livor in mice. *J. Canc. Res.*, 1916.
- Slye, Holmes, Wells. — Primary spontaneous tumors of the uterus in mice with a review of the comparative pathology of uterine neoplasms. Studies of the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice. *J. Canc. Res.*, 1924.
- Slye. — Relation of heredity to spontaneous thyroid tumors in mice; studies in incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice. *J. Canc. Res.*, mars 1927.
- Slye. — Etude sur la nature et l'hérédité des cancers. *Paris Médical*, 20, III, 1926.
- Slye. — The relation of heredity to cancer. With regard to the communication of President C. C. Little of the University of Michigan. *J. Canc. Res.*, New-York, 1928.
- Slye. — The inheritance behavior of cancer as a simple mendelien recessive. Studies in the nature and inheritability of spontaneous cancer in mice. *J. Canc. Res.*, Lancaster, avril 1926.
- Slye. — Some observations in the nature of cancer. Preliminary report. Studies in the incidence and in inheritability of spontaneous tumors in mice. *J. Canc. Res.*, New-York, juin 1927.
- Slye. — The interrelation between hereditary predisposi-

tion and external factors in the causation of cancer.
I. Neoplasms in mice at the, site of gross trauma.
Studies in the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice. 30 th report. *Ann. of Surg.*, Philadelphie, janv. 1931.

— The relation of heredity to the occurrence of spontaneous leukemia, pseudoleukemia, lymphosarcoma and allied diseases in mice : preliminary report. Studies in the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice : 28 th report. *Am. J. of Cancer*, New-York, juillet 1931.

Slye. — The relation of heredity to cancer occurrence as shown in strain 621. Studies in the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice : 31 st Report. *Am. J. of Cancer*, New-York, oct. 1931.

Slye. — The relation of heredity to cancer occurrence as shown in strain 73. Studies in the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice : 32 d report. *Am. J. of Canc.*, New-York, juillet 1933.

Slye, Holmes, Wells. — The comparative pathology of carcinoma of the pancreas, with report of two cases in mice. Studies in the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice : 33 d report. *Am. J. of Canc.*, New-York, janvier 1935.

Slye. — L'hérédité dans le cancer. *Bull. Ass. fr. et. cancer*, Paris, fév., 1937.

Stark (Mary). — An hereditary tumor in the fruit fly *Drosophila*. *J. Canc. Res.*, 1918, III.

Sterling-Okuniewski. — L'hérédité du cancer et la prédisposition au cancer. *Nowotwory*, Varsovie, 1932, 7.

Sterling-Okuniewski. — Le rôle des dispensaires eugéniques au point de vue de l'hérédité du cancer. *Néoplasmes*, Paris, mai-juin 1933, 12.

Strong (L.-C.). — Experimental evidence for the theory that the tumor cell has deviated from a definitive somatic cell by a process analogous to genetic mutation. *J. C. Research*, New-York, juillet 1929, 13.

Strong. — The genetic appearance spontaneous carcinoma

- of the mammary gland in the C₃H mice. *Am. J. Canc.*, 25, 1935.
- Strong. — Etudes génétiques sur la nature du cancer. L'application des principes génétiques à l'étude des tumeurs spontanées. *Bull. Assoc. fr. ét. canc.*, 25, 1936.
- Strong. — The nature of susceptibility to cancer in mice. *J. Hered.*, 25, 1934.
- Strauss (O.). — Über krebs und krebsvererbung. *Med. Kl.*, 1935, I.
- Troisier (J.). — L'hérédité et les lois de Mendel. *Presse Méd.*, 1938, janvier.
- Tureen (L.-L.) et Loeb (Leo). — The age incidence of tumors in mice and its inheritance. *J. Canc. Res.*, Chicago, mars 1929, 13.
- Van Dam (J.). — Hérité du cancer. *Neerlandsch, Tijdschrift. V. Geneesk.*, 1924.
- Vignes. — L'hérédité du cancer. *Presse Méd.*, sept. 1924.
- Wachtel. — Zur Frage der Erbllichkeit des krebses. *Münch. Med. Wochenschr.*, 1924, t. LXXI.
- Waalder. — Sur l'hérédité du cancer d'après le matériel recueilli par le Comité norvégien pour l'étude du cancer. *Norsk Magazin for Laegevidenskaben*, Oslo, juin 1931, n° 6, et *Videnskapsakademiets skrifter, Mathem-Naturvidenskapelig*, 1931, I, n° 2.
- Warthin (A.-S.). — Heredity with the reference to cancer. *Arch. Int. Med.*, 1913, vol. XII.
- Warthin (A.-S.). — The further study of a cancer family. *J. of Canc. Research*, March, 1925, vol. IX.
- Warthin. — The nature of cancer susceptibility in human families. *J. C. Res.*, New-York, sept. 1928, 12.
- Wassink (W.-F.) et Wassink van Raamsdonk. — L'hérédité du cancer. *Les Néoplasmes*, Paris, 1923, t. II.
- Wassink. — Cancer et hérédité. *Nederl. Tijdschr. voon geneeskunde*, juin 1933.
- Weitz (W.). — Sur l'hérédité des tumeurs. *Mschr f. Krebsbpf*, Munich, oct. 1933.
- Wells (H.-G.). — The influence of heredity on the occurrence of cancer. *J. of the Am. Med. Ass.*, sept. 1923.

- Wells. — Cancer statistics as they appear to a pathologist.
J. Am. Med. Ass., 1927, vol. LXXXVIII.
- Wells. — The influence of heredity on the occurrence of cancer in animals. *Am. int. Med.*, 1931, 4.
- Werner. — Présence multiple d'une tendance aux fractures des os et au développement des sarcomes dans une famille. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1930, juin.
- Williams, Silcox, Halpert. — Cancer de la glande mammaire dans un élevage provenant d'une même souche de souris albinos. *Am. J. of canc.*, New-York, août 1935.
- Wolf (J.). — Die Lehre von der Krebskrankheit von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart. *Jena*, 1911 (Verlag v. g. Fischer).
- Wright, Sewall. — Genetics of abnormal growth in the guinea pig. *Biol.*, 2, 1934.
- Zelkine (C.). — Contribution à la question de l'hérédité du cancer. *Clinitscheskaya Medicina*, Moscou, 1926, 3, n° 4.

